

УДК 616.3 (083.132)
ББК 54.13
0-51

Рецензент: профессор А. С. Чиж

Все права **защищены**. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем применения технических средств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Окороков А. Н.

О-51 Диагностика болезней внутренних органов: Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения: — М.: Мед. лит., 2000. — 560 с.: ил.

ISBN 5-89677-005-7

В первом томе практического руководства для врачей излагается диагностика болезней органов пищеварения с учетом современных сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для терапевтов и врачей других специальностей.

УДК 616.3 (083.132)
ББК 54.13

ISBN 5-89677-005-7 (том 1)
ISBN 5-89677-016-2

© Окороков А. Н.,
изд. Плешков Ф. И.,
изд. Чернин Б. И., 1999

СОДЕРЖАНИЕ

Болезни органов пищеварения

Болезни пищевода

Дискинезии пищевода.....	1
Хронический эзофагит.....	10
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.....	19
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.....	30
Язвы пищевода.....	42
Пищевод Баррета.....	45

Болезни желудка и 12-перстной кишки

Функциональные расстройства желудка.....	48
Хронический гастрит.....	56
Хронический дуоденит.....	94
Эрозии желудка.....	101
Язвенная болезнь.....	105
Осложнения язвенной болезни.....	140
Симптоматические гастродуоденальные язвы.....	159
Постгастрорезекционные расстройства.....	166
Хлоргидропеническая кома.....	172

Болезни кишечника

Хронический энтерит.....	175
Энзимodefицитные энтеропатии.....	201
Экссудативная энтеропатия.....	210
Болезнь Уиппла.....	213
Псевдомембранозный колит.....	217
Синдром раздраженного кишечника.....	219
Хронический неязвенный колит.....	225
Неспецифический язвенный колит.....	241
Болезнь Крона.....	253
Особые формы хронических колитов.....	264
Ишемическая болезнь кишечника.....	266
Амиллоидоз кишечника.....	276
Дисбактериоз кишечника.....	280
Опухоли АПУД-системы.....	288

Болезни печени и желчевыводящих путей

Хронический гепатит.....	296
Цирроз печени.....	337
Билиарный цирроз печени.....	367
Наследственные пигментные гепатозы.....	381
Алкогольное поражение печени.....	390
Неалкогольный стеатогепатит.....	408
Печеночная энцефалопатия. Печеночная кома.....	410

Гемохроматоз.....	425
Болезнь Вильсона-Коновалова.....	429
Первичный склерозирующий холангит.....	431
Синдром холестаза.....	434
Синдром портальной гипертензии.....	443
Желтуха.....	462
Хронический некалькулезный холецистит.....	475
Желчнокаменная болезнь.....	504
Ятрогенная желчнокаменная болезнь.....	523
Холангиты.....	525
Болезни поджелудочной железы	530
Хронический панкреатит.....	

ПРЕДИСЛОВИЕ

Глубокоуважаемые читатели!

Каждому врачу хорошо известно мудрое изречение древних: «Кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит». Действительно, своевременная и точная диагностика является залогом правильного и успешного лечения. Распознавание заболевания предполагает не только наличие у врача клинического опыта, но прежде **все**го глубокого знания симптоматики, данных лабораторных и инструментальных исследований.

Предлагаемое читателю издание преследует цель помочь **практическому** врачу-терапевту диагностировать болезни внутренних органов. Однако содержание книги выходит за рамки названия.

В каждой главе не только подробно анализируются клиническая картина, особенности лабораторной и инструментальной диагностики, но наряду с этим обязательно излагаются современные данные об этиологии и патогенезе заболеваний, а также приводятся их классификации. Обусловлено это двумя обстоятельствами.

Во-первых, последние годы ознаменовались большими успехами мировой медицинской науки, и представления об этиологии и патогенезе болезней внутренних органов существенно изменились, **о** чем необходимо знать практическому врачу.

Во-вторых, автор убежден, что успешной клинической диагностике заболевания в значительной мере способствует знание врачом причин и механизмов его развития. Структура книги позволяет врачу в процессе диагностики выделить не только основные **клинические** синдромы заболевания, но и проанализировать также остальные его симптомы и **лабораторно-инструментальные** данные и составить план обследования больного. Все это способствует правильной оценке всех проявлений заболевания и его своевременной нозологической диагностике.

Руководство предназначено в первую очередь врачам-терапевтам, но может быть полезно также представителям других врачебных специальностей, врачам-стажерам, клиническим ординаторам, студентам медицинских институтов.

При написании руководства автор использовал свой собственный врачебный и педагогический опыт, а также анализ обширной отечественной и зарубежной литературы.

Работа врача-терапевта трудна и ответственна. Автор надеется, что его скромный труд будет полезен терапевтам и в какой-то мере облегчит выполнение их благородной задачи.

Все критические замечания будут с благодарностью приняты.

С пожеланиями здоровья, **счастья**, успехов в работе,

*Профессор А. Н. Окозов
Заведующий кафедрой терапии факультета повышения квалификации
Витебского медицинского Университета*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АДГ	алкогольдегидрогеназа
АМА	антимитохондриальные антитела
БАК	биохимический анализ крови
ВАО	базальная кислотная продукция (basal acid output)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГПОД	грыжа пищевода и отверстия диафрагмы
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	иммунологические исследования
КОЕ	колониеобразующие единицы
МАО	максимальная кислотная продукция (maximal acid output)
МВС	мезенхимально-воспалительный синдром
МКАМ	межклеточные адгезивные молекулы
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НЭЖК	незастерифицированные жирные кислоты
НЯК	неспецифический язвенный колит
ОА	общий анализ
ОАГ	острый алкогольный гепатит
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОПН	острая почечная недостаточность
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПБЦ	первичный билиарный цирроз печени
ПКН	печеночно-клеточная недостаточность
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РЭС	ретикуло-эндотелиальная система
СКВ	системная красная волчанка
СРК	синдром раздраженного кишечника
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФДЗ	фракционное дуоденальное зондирование
ФЭГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХАГ	хронический активный гепатит В
ХБХ	хронический бескаменный холецистит
ХГ	хронический гепатит
ХНДП	хроническое нарушение дуоденальной проходимости
ХП	хронический панкреатит
ХПГ	хронический персистирующий гепатит
ХПК	хронический кальцифицирующий панкреатит
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХПС	холангит первичный склерозирующий
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦП	цирроз печени
ЭРХГ	эндоскопическая ретроградная холангиография
HBV	вирус гепатита В
HCV	вирус гепатита С
HDV	вирус гепатита D
LSP	печеночный специфический липопротеин
NAD ⁺	никотинамидадениндинуклеотид
NK	натуральные киллеры

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ДИСКИНЕЗИИ ПИЩЕВОДА

Дискинезии пищевода — это нарушения его моторной (двигательной) функции, заключающиеся в изменении продвижения пищи из полости глотки в желудок при отсутствии органических поражений пищевода.

Нарушения моторной функции пищевода приводят либо к задержке или замедлению продвижения пищи **антеградно**, либо к появлению ретроградного ее продвижения.

Этиология и патогенез

Дискинезии пищевода могут быть *первичными*, т.е. самостоятельным заболеванием и *вторичными* — т.е. проявлением какого-либо другого заболевания, например, болезней пищевода (дивертикулы, **эзофагиты**, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, новообразования), или могут быть связаны с заболеваниями других органов и систем (сахарный диабет, системная склеродермия, тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы, мышечные дистрофии, язвенная болезнь, хронические холециститы и др.), иногда приемом лекарственных средств, нарушающих моторику пищевода. В данной главе обсуждаются первичные **дискинезии** пищевода.

Основные *причины первичных дискинезии пищевода*:

- психоэмоциональные стрессовые ситуации (острые и хронические), невротические состояния, истерия;
- наследственные аномалии нервно-мышечного аппарата пищевода, не имеющие макроскопического субстрата и определяемые порой на микроскопическом уровне.

В основе *патогенеза первичных дискинезии пищевода* лежат изменения нервной и гормональной регуляции его деятельности (моторной, двигательной функции).

Установлено, что снижение содержания **гастрина** в крови приводит к развитию **гастроэзофагеального** рефлюкса (Farrel, 1974). Тиролиберин, глюкагон, соматостатин снижают, а панкреатический полипептид стимулирует моторную функцию пищевода.

Мотилин усиливает сокращение грудного отдела и сократительную способность нижнего пищеводного сфинктера; холецистокинин и секретин расслабляют его.

Энкефалины подавляют двигательную активность пищевода и угнетают расслабление нижнего пищеводного сфинктера.

Классификация

Наиболее систематизированная классификация дискинезии пищевода представлена в табл. 1 (А. С. Трухманов, 1997).

Табл. 1. Классификация дискинезий пищевода

Нарушения перистальтики грудного отдела пищевода	Нарушения деятельности сфинктера
1. Гипермоторные • Сегментарный эзофагоспазм («пищевод щелкунчика »)* • Диффузный эзофагоспазм* • Неспецифические двигательные нарушения* 2. Гипомоторные	1. Нижнего пищевода сфинктера • Недостаточность кардии — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь** • Ахалазия кардии* • Кардиоспазм* 2. Верхнего пищевода сфинктера

* Затруднение нормального движения пищи.

** Появление ретроградного движения пищи.

Нарушение перистальтики грудного отдела пищевода

Гипермоторные нарушения перистальтики грудного отдела пищевода

Гипермоторная **дискинезия** грудного отдела пищевода характеризуется усилением его тонуса и моторики, причем это может наблюдаться не только во время проглатывания пищи, но и вне акта глотания. Приблизительно у 10% больных симптоматики заболевания может не быть (латентное течение). Диагностировать в этом случае гипермоторную **дискинезию** пищевода можно на основании **рентгеноскопии** пищевода, а также путем **пищеводной манометрии** (см. гл. «**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь**»).

Основными симптомами гипермоторной дискинезий грудного отдела пищевода являются:

- **дисфагия** — затруднение глотания. Характерно, что **дисфагия** непостоянна, в течение дня она может появляться и вновь **исчезать**, может отсутствовать в течение нескольких дней, недель, месяцев и снова появиться. Дисфагия может провоцироваться курением, слишком горячей или слишком холодной пищей, острыми специями и соусами, алкоголем, психоэмоциональными стрессовыми ситуациями;
- **загрудинные** боли — возникают внезапно, бывают достаточно интенсивными, могут **иррадиировать** в левую руку, лопатку, половину грудной клетки и, **естественно**, требуют дифференциальной диагностики с ИБС. В отличие от ИБС, нет связи с физической нагрузкой и отсутствуют ишемические изменения ЭКГ;
- ощущение «комка в горле» — возникает при **спазмировании** начальных отделов пищевода и наблюдается чаще при неврозах и истерии;
- зубчатость контуров пищевода, локальная деформация и задержка контрастной массы в каком-либо участке пищевода более 5 с (при рентгеноскопии пищевода).

Сегментарный эзофагоспазм («пищевод щелкунчика»)

При этом варианте дискинезии пищевода наблюдается спазм ограниченных участков пищевода.

Основными симптомами являются:

- дисфагия — характеризуется прежде всего затруднением прохождения полужидкой пищи (сметана, протертый творог) и богатой клетчаткой (свежий хлеб, фрукты, овощи), возможны явления дисфагии при употреблении соков;
- боли умеренной интенсивности в области средней и нижней трети грудины без иррадиации, начинаются и прекращаются постепенно;
- спазм ограниченных участков пищевода рентгеноскопии;
- спастические сокращения ограниченных участков стен и пищевода длительностью больше 15 с с амплитудой 16-18 мм рт. ст. (по данным эзофаготономографии).

Диффузный эзофагоспазм

Характерными проявлениями диффузного эзофагоспазма являются:

- чрезвычайно выраженные боли в области грудины или в эпигастрии, быстро распространяющиеся вверх, а также иррадиирующие по передней поверхности груди, в нижнюю челюсть, плечи. Боли возникают внезапно, часто связаны с глотанием, длятся долго (от получаса до нескольких часов), у некоторых больных могут исчезать после глотка воды. Боли обусловлены продолжительными неперистальтическими сокращениями грудного отдела пищевода;
- парадоксальная дисфагия — затруднения глотания выражены больше при проглатывании жидкой пищи и менее при приеме твердой пищи. Дисфагия может стать ежедневной или появляться 1-2 раза в неделю, иногда 1-2 раза в месяц;
- срыгивание в конце приступа боли;
- протяженный и длительный (более 15 с) спазм стенки пищевода (при рентгеноскопии пищевода);
- спонтанные (не связанные с глотанием) сокращения стенки пищевода высокой амплитуды (более 40-80 мм рт. ст.) на расстоянии более 3 см друг от друга (по данным эзофаготономографии).

Неспецифические двигательные нарушения пищевода

Неспецифические нарушения двигательной функции пищевода возникают на фоне его сохраненной перистальтики.

Основные симптомы следующие:

- периодическое появление болей в области верхней и средней трети грудины различной интенсивности, обычно во время

еды, глотания, а не спонтанно. Как правило, боли не продолжительные, могут пройти самостоятельно или после приема **антацидов** или глотка воды;

- **дисфагия** наблюдается редко.

При рентгеноскопии можно наблюдать **непропульсивные** неперистальтические сокращения стенки пищевода, возникающие при глотании.

Гипермоторные дискинезии пищевода необходимо дифференцировать в первую очередь с раком пищевода, **ахалазией** кардии, с **гастроэзофагеальной** рефлюксной болезнью (см. *соответствующие главы*) и ИБС. Для установления точного диагноза используют рентгеноскопию пищевода, эзофагоскопию, **рН-метрию** и **манометрию** пищевода, тест с введением в пищевод соляной кислоты (см. гл. «Хронический эзофагит»), **дилатационную** пробу с раздуванием в пищеводе резинового баллончика под **эзофаготономическим**, рентгенологическим, электрокардиографическим контролем (проба провоцирует появление гипермоторной дискинезии пищевода).

В табл. 2 приведена дифференциальная диагностика стенокардии и **эзофагеальных** болей.

Гипомоторные нарушения перистальтики грудного отдела пищевода

Первичные **гипомоторные** нарушения перистальтики пищевода наблюдаются редко, преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста и хронических алкоголиков. Они могут сопровождаться недостаточностью кардии и играть роль в развитии рефлюкс-эзофагита.

Около 20% больных гипомоторной дискинезией пищевода жалоб не предъявляют. Остальные больные могут иметь следующие проявления заболевания:

- дисфагия;
- **срыгивание**;
- чувство тяжести в **эпигастрии** после еды;
- аспирация содержимого пищевода (желудка) в дыхательные пути и развитие в последующем хронического бронхита, пневмонии;
- эзофагит (выявляется эндоскопически, клиника описана в гл. «Хронический эзофагит»);
- снижение давления в пищеводе, в области нижнего пищеводного сфинктера (при **эзофаготономическом** исследовании).

Табл. 2. Дифференциальная диагностика стенокардии и эзофагеальных болей

Признаки	Стенокардия	Эзофагеальная боль
Локализация боли	За грудиной	За грудиной
Иррадиация боли	В область левого плеча, лопатки, руки, шеи, ключицы	Может быть такая же
Характер боли	Сжатие , давление. Нарастающая боль (crescendo), каждый последующий приступ сильнее предыдущего, затем боль достигает максимума и уменьшается. Период нарастания боли больше, чем период спадения боли	Боль монотонная, разной интенсивности
Влияние		
• Ходьбы	Боль усиливается	Не влияет
• Изменения положения тела	Не влияет	Влияет
• Антацидов	Не влияет	Боли успокаиваются
Дисфагия	Не характерна	Характерна
Одышка	Характерна	Не характерна
Купирование боли нитроглицерином	Характерно	Может купироваться
Влияние β -блокаторов	Положительное	Боль может усилиться
ЭКГ	Ишемические изменения	Норма

Нарушения деятельности **сфинктеров** пищевода**Нарушения** деятельности нижнего пищеводного сфинктераНедостаточность **кардии**

см. гл. «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь».

Кардиоспазм

Кардиоспазм — спастическое сокращение нижнего пищеводного сфинктера. В литературе до сих пор нет единого мнения в отношении терминологии данного заболевания. Многие отождествляют его с **ахалазией** кардии. Известные специалисты в области гастроэнтерологии А. Л. Гребенев и В. М. Нечаев (1995) рассматривают кардиоспазм как довольно редкую разновидность **эзофагоспазма** и не ставят знак равенства между кардиоспазмом и ахалазией кардии.

В начальных стадиях заболевания в клинической картине ярко выражены психосоматические проявления в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, плаксивости, снижении памяти, сердцебиений. Наряду с этим больные жалуются на ощущение «комка» в горле, затруднение при прохождении пищи по **пищеводу**.

ду («еда застревает в горле»). В дальнейшем ощущение постороннего тела в пищеводе беспокоит больных не только во время еды, но и вне приема пищи, особенно при волнении. Очень часто больные отказываются от еды в связи с боязнью усиления этих ощущений. **Дисфагия** нередко сопровождается учащением дыхания, жалобами на нехватку воздуха. При значительном учащении дыхания возможно **поперхивание** пищей.

Как правило, наряду с дисфагией больных беспокоит ощущение жжения и болей за грудиной в средней и нижней трети, межлопаточной области.

Дисфагия и боли за грудиной легко провоцируются психической травмой, психоэмоциональными стрессовыми ситуациями.

Боли, как и **дисфагия**, могут быть связаны с приемом пищи, но часто возникают независимо от еды и порой достигают интенсивности болевого криза.

Часто отмечаются изжога, отрыжка воздухом, съеденной пищей. Эти симптомы могут быть обусловлены **гиперкинезией** и гипертонусом желудка.

При резко выраженной клинике кардиоспазма наблюдается значительное похудание больного, так как больные мало и редко едят в связи с боязнью усиления болей.

Диагноз кардиоспазма облегчается с помощью рентгеноскопии пищевода. При этом выявляется спазм нижнего пищеводного сфинктера. На рентгенограмме пищевода очертания его становятся волнистыми, на контурах его появляются **втяжения**.

Ахалазия кардии

Ахалазия кардии — заболевание **пищевода**, характеризующееся отсутствием рефлекторного раскрытия кардии при глотании и сопровождающееся нарушением перистальтики и снижением тонуса грудного отдела пищевода (А. Л. Гребенев, В. М. Нечаев, 1995), вследствие чего нарушается эвакуация пищи в желудок.

Наиболее часто заболевание встречается в возрасте 25–50 лет, причем женщины болеют чаще, чем мужчины. Распространенность **ахалазии** кардии 0.5–0.8 на 100 000 населения (Mayberry, 1985).

Этиология заболевания неизвестна. Определенную роль играют психоэмоциональные стрессовые ситуации и употребление очень холодной пищи.

В начальных стадиях ахалазии кардии при эзофагоскопии и в **биоптатах** слизистой оболочки органических изменений не обнаруживается. Однако в ряде работ, посвященных детальному гистологическому изучению стенки **пищевода**, установлены стойкие изменения **интрамурального** нервного аппарата. В настоящее время установлено, что в основе такого нарушения лежит дефицит специфического **нейротрансммиттера** — азота оксида (NO), образующегося из **L-аргинина** с участием фермента **NO-синтетазы**. Эффекты NO реализуются через циклический **гуанозинмонофос-**

фат. NO приводит к расслаблению **гладкомышечной** клетки. В последние годы у больных с **ахалазией кардии** выявлено значительное снижение содержания фермента **NO-синтетазы** в ткани нижнего пищеводного сфинктера. Это ведет к уменьшению образования NO и потере способности к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (**Meagin и соавт.**, 1993). По мере **прогрессирования** заболевания наблюдаются изменения мышечных волокон пищевода (разрастание **коллагеновых** волокон между **миофибриллами**). С помощью электронной микроскопии выявлены также дегенеративные изменения в ветвях блуждающего нерва.

Вероятно, нарушения иннервации пищевода являются основным механизмом развития **ахалазии** кардии. Наряду с нарушением расслабления нижнего пищеводного сфинктера снижается также сократительная способность грудного отдела пищевода в связи с наличием препятствия для прохождения пищи в виде нерасслабляющегося нижнего пищеводного сфинктера.

Классификация ахалазии

Единой классификации нет. Большинство гастроэнтерологов классифицируют **ахалазию** кардии по стадиям в зависимости от выраженности клинических проявлений и наличия осложнений. Приводим одну из классификаций в изложении Ц. Г. Масевича (1995).

I стадия (функциональная) — временное нарушение прохождения пищи через **кардиальный** отдел пищевода за счет прекращения расслабления нижнего пищеводного сфинктера при глотании и некоторого повышения его тонуса. Расширения пищевода еще **нет**, потому задержка пищи в нем кратковременная.

II стадия — задержка пищи наблюдается более длительное время и это приводит к умеренной **дилатации** пищевода.

III стадия — стабильное расширение пищевода и его сужение в нижней части за счет **рубцовых** изменений.

IV стадия — выраженная клиническая картина ахалазии кардии, стабильное расширение пищевода, наличие осложнений — **эзофагита, перизофагита**.

Основные клинические проявления

1. **Дисфагия** — самый первый и основной симптом ахалазии кардии. Она имеет следующие особенности: возникает непостоянно (при волнениях, быстрой еде, недостаточном пережевывании пищи), провоцируется какими-либо определенными продуктами (чаще содержащими большое количество клетчатки — фрукты, ржаной хлеб и др.), может носить парадоксальный характер (плотная пища проходит по пищеводу лучше, чем жидкая, а большие количества пищи лучше, чем маленькие).

2. *Ощущение переполнения* в подложечной области и за грудиной. Это тягостное чувство заставляет больных различными способами вызывать напряжение мышц верхней части туловища при задержке дыхания, чтобы путем повышения **внутригрудного** и **внутрипищеводного** давления улучшить прохождение пищи из пищевода в желудок. Если это удастся и пища поступает в желудок — **дисфагия** и ощущение переполнения сразу исчезают.
3. **Регургитация** (срыгивание) пищи из пищевода в полость рта. Этот важнейший симптом **ахалазии кардии** появляется **тогда**, когда происходит расширение пищевода и пища застаивается в нем. Регургитация, как правило, возникает после того, как больной съел достаточное количество пищи. Способствует появлению **регургитации** наклон туловища вперед. Она также возникает ночью («симптом мокрой **подушки**»). Во время регургитации может произойти аспирация пищевых масс в дыхательные пути.
4. **Загрудинная** боль. **Загрудинная** боль обусловлена перерастяжением пищевода и **внеглотательными** движениями пищевода. Боли **иррадиируют** в шею, челюсть, межлопаточную область, связаны с приемом пищи. Возможно появление сильных болей вне приема пищи. Обычно это связано с волнениями, психоэмоциональным напряжением.
5. **Застойный эзофагит**. Застойный **эзофагит** развивается по мере **прогрессирования** заболевания и проявляется тошнотой, отрыжкой тухлым (застой и разложение пищи в пищеводе), воздухом, пищей, повышенным слюноотделением, неприятным запахом изо рта.
Возможно прогрессирующее падение массы тела.

Нарушения деятельности верхнего пищеводного сфинктера

Верхний сфинктер пищевода закрывается благодаря эластическим свойствам его стенки и сокращениям **крикофарингеальной** и внутренней **фарингеальной** мышц. Нарушение деятельности верхнего пищеводного сфинктера, как правило, выражается в ослаблении давления сфинктера и пищеводно-глоточном рефлюксе (**Goyal, 1987**). Клинически это выражается в затруднении глотания. Диагноз уточняется с помощью рентгеноскопии пищевода.

Инструментальные данные

Рентгеноскопия пищевода

Характерными признаками ахалазии кардии являются:

- отсутствие газового (воздушного) пузыря желудка;
- расширение тени средостения вправо;

- сужение терминального отдела пищевода (в виде «заточенного карандаша») с расширением вышележащих отделов (при исследовании пищевода с контрастной массой);
- уменьшение ригидности пищевода наблюдается после **сублингвального** приема 1 таблетки нитроглицерина, и бариевая взвесь легко проходит в желудок;
- перистальтика пищевода в средней трети вначале сохранена, при выраженных формах болезни ослабевает.

Для дифференциальной диагностики **ахалазии кардии** с другими дискинезиями пищевода применяется **карбохолиновый** тест. Больному вводят внутримышечно 1 мл 0.025% раствора **карбохолина** (холиномиметик, стимулирующий сокращения пищевода). Через 3-5 мин после введения препарата появляются беспорядочные сокращения пищевода, которые хорошо видны при рентгеноскопии; при этом стимулируется также и тонус нижнего пищеводного отверстия, поэтому перехода бариевой взвеси в желудок обычно не происходит. Появление перистальтики пищевода после введения карбохолина характерно только для ахалазии кардии и не наблюдается при других вариантах дискинезий пищевода.

Фиброэзофагоскопия

Характерными для ахалазии пищевода являются:

- расширение пищевода (определяется в выраженных стадиях заболевания);
- признаки хронического **эзофагита** (гиперемия; отек слизистой оболочки пищевода; утолщение и извитость складок; эрозии в **дистальном** отделе);
- возможность пройти эндоскопом через **кардию** в желудок (это невозможно при раке пищевода).

Для исключения рака пищевода необходима биопсия в сомнительном участке с последующим гистологическим исследованием.

Эзофаготонокимография

Эзофаготонокимография позволяет графически зарегистрировать давление в различных отделах пищевода. Характерным для ахалазии кардии является отсутствие снижения давления в кардии и, следовательно, расслабления этого отдела во время глотания.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь.
3. **Фиброэзофагогастродуоденоскопия.**
4. Рентгеноскопия пищевода и желудка.
5. Эзофаготонокимография (**эзофагоманометрия**).

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭЗОФАГИТ

Хронический **эзофагит** — воспаление слизистой оболочки пищевода продолжительностью более 6 месяцев.

Воспаление слизистой оболочки пищевода длительностью до 3 месяцев считается острым **эзофагитом**, длительностью от 3 до 6 месяцев — **подострым** эзофагитом.

Этиология

Выделяют следующие этиологические группы хронических эзофагитов (В. М. Нечаев, 1995).

Алиментарные эзофагиты

Возникают вследствие постоянной **травматизации** слизистой оболочки пищевода горячей, острой, слишком холодной, грубой пищей, а также при злоупотреблении алкоголем.

Профессиональные эзофагиты

Развиваются вследствие постоянного воздействия на слизистую оболочку пищевода вредных производственных факторов (паров концентрированных кислот, щелочей, солей тяжелых металлов и др.).

Застойные эзофагиты

Обусловлены постоянным и длительным застоем и разложением пищи в пищеводе. Это наблюдается при дивертикулах, доброкачественных и злокачественных стенозах пищевода и **ахалазии кардии**.

Аллергические эзофагиты

Обусловлены измененной реактивностью организма, особенно часто у детей, и развиваются при пищевой аллергии, иногда бронхиальной астме, ахалазии кардии, дивертикулах пищевода.

Дисметаболические эзофагиты

Возникают при **полигиповитаминозах**; недостаточности железа в организме (**сидеропеническая дисфагия** или синдром **Пламмера-Винсона**); тканевой гипоксии любого **генеза** (застойная сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность); обширных ожогах кожи (синдром **Батта-Винсона**); при портальной **гипертензии** (в связи с нарушением трофики слизистой оболочки пищевода).

Пептические эзофагиты или рефлюкс-эзофагиты

Развиваются вследствие постоянного заброса в пищевод желудочного или дуоденального содержимого (см гл. «**Гастроэзофаге-**

альная рефлюксная болезнь» и «Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы»).

Особые формы эзофагитов

К этой группе относятся **«идиопатический язвенный эзофагит»** (имеет некоторые общие морфологические черты с неспецифическим язвенным колитом) и неспецифический регионарный **стенозирующий эзофагит**.

Неспецифический регионарный **стенозирующий эзофагит** — особая форма хронического эзофагита, характеризующаяся **трансмуральным** неспецифическим **гранулематозным** воспалением пищевода, утолщением его стенки и почти полной облитерацией просвета. Поражение пищевода при этом напоминает болезнь Крона, но в отличие от последней, в клеточном составе гранулемы отсутствуют **эозинофилы** и гигантские клетки. Этиология заболевания неизвестна.

Заболевание развивается преимущественно у молодых лиц (до 25-30 лет) одинаково часто у женщин и мужчин.

Начало заболевания постепенное.

Основные симптомы:

- постепенно нарастающая дистрофия при приеме преимущественно твердой пищи;
- **загрудинные** боли, которые обычно сопровождают дисфагию;
- рвота и **срыгивание** пищи. Объем рвотных масс зависит в определенной степени от уровня стеноза пищевода. При локализации сужения в верхней трети пищевода рвота возникает сразу после еды, объем рвотных масс сравнительно невелик. При **дистальных** стенозах объем рвотных масс больше, так как они содержат пищу, принятую недавно, а также накануне.

Рентгеноскопия пищевода выявляет резко выраженное циркулярное сужение просвета. В связи с высокой степенью стеноза в **дистальную** часть пищевода барий поступает очень тоненькой струйкой или (в самых тяжелых случаях) не поступает совсем. Характерно также **супрастенотическое** расширение пищевода.

При **эзофагоскопии** определяется застойный эзофагит, проявляющийся гиперемией и **разрыхленностью** слизистой оболочки, контактной кровоточивостью, эрозиями, реже — грануляциями.

Заболевание довольно быстро прогрессирует. Через 3-7 месяцев от начала заболевания наступает полная непроходимость пищевода.

Неспецифический регионарный стенозирующий эзофагит необходимо дифференцировать с раком пищевода. Это возможно только на основании гистологического исследования прицельно взятых **биоптатов** слизистой оболочки пищевода.

Специфические эзофагиты

Причиной развития специфических **эзофагитов** могут быть туберкулез, сифилис, **кандидомикоз**. Эта группа эзофагитов наблюдается редко. К группе специфических эзофагитов можно отнести и поражение пищевода при системной склеродермии, хотя это в определенной мере условно, так как изменения в пищеводе при этом заболевании не соответствуют полностью общепринятому понятию **эзофагита**.

Травматические эзофагиты

Травма и инородные тела могут послужить причиной развития хронического эзофагита, так как обычно к последствиям травмы присоединяется **инфекционно-воспалительный** процесс.

Патогенез

Патогенез хронического эзофагита заключается в повреждающем влиянии этиологических факторов на слизистую оболочку пищевода, а также в снижении ее защитных свойств и **резистентности**. Подробно об этом см. в гл. *«Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь»*.

Клиническая картина

Клинические симптомы хронического эзофагита обусловлены как воспалительными изменениями слизистой оболочки пищевода, так нередко и сопутствующей дискинезией пищевода и теми ситуациями, которые послужили причиной развития хронического эзофагита. В этой главе излагается симптоматика, обусловленная непосредственно **эзофагитом**.

Дисфагия

Дисфагия — неприятные ощущения, испытываемые больным при прохождении пищи по пищеводу. Больной воспринимает дисфагию как ощущение давления, **распирания**, переполнения, «кола», «комка» за грудиной. Для хронического эзофагита характерна преимущественно приступообразная **дисфагия**, которая обусловлена сопутствующей **эзофагеальной** гипермоторной дискинезией и проявляется затруднением прохождения, главным образом, жидкой пищи; пассаж плотных продуктов нарушен в значительно меньшей степени (парадоксальная дисфагия). Постоянная (стойкая) дисфагия наблюдается при других заболеваниях пищевода (рак, стеноз пищевода и др.), характеризуется нарушением прохождения преимущественно твердой пищи и облегчается при тщательном измельчении продуктов или запивании их значительным количеством жидкости.

Боли

Как правило, боли при хроническом **эзофагите** локализуются **загрудинно**. Они могут быть постоянными или приступообразными, **иррадиировать** в нижнюю челюсть, шею, межлопаточную область. В. М. Нечаев (1991) описывает так называемую инвертируемую динамику развития болей: начавшись, например, в межлопаточной области, они распространяются вправо и влево по межреберьям, а затем уже кпереди за грудину, в область шеи и нижней челюсти. *Характернейшая особенность болей при эзофагите — их связь с приемом пищи и сочетание с дисфагией.* Боль при хроническом эзофагите обусловлена собственно воспалением слизистой оболочки пищевода.

При наличии **пептического рефлюкс-эзофагита** **загрудинная** боль появляется во время заброса желудочного или дуоденального содержимого в пищевод; обычно это происходит при **отрыжке**, наклоне туловища вперед, переедании, в горизонтальном положении.

Приступообразный (спастический) характер болей при эзофагите сопутствует гипермоторной дискинезии пищевода. Боли при хроническом эзофагите ослабевают после приема **антацидов**.

Изжога

Изжога воспринимается как ощущение жжения, жара, тепла у мечевидного отростка или за грудиной. Она обусловлена раздражением воспаленной слизистой оболочки пищевода желудочным или дуоденальным содержимым при **дуоденогастроэзофагеальном** рефлюксе.

Изжога обычно возникает после еды, особенно после приема жирной и острой пищи, помидоров, **шоколада**, алкоголя, а также после курения. Она может усиливаться в горизонтальном положении больного, при наклоне вперед, при метеоризме, подъеме тяжестей, ношении тугого пояса.

Регургитация (пищеводная рвота)

Регургитация представляет собой ретроградное поступление **эзофагеального** содержимого в полость рта без предшествующей тошноты и без участия мышц передней брюшной стенки. Фактически, пищеводная рвота — это пассивное вытекание пищевода содержимого в полость рта. Обычно это наблюдается при застойных **эзофагитах** и, к сожалению, при этом может наступить аспирация пищевых масс.

Отрыжка

Отрыжка нередко наблюдается при хроническом эзофагите. Может быть отрыжка кислым, горьким, а также съеденной пищей. Обычно отрыжка наблюдается при наличии **гастроэзофагеального** рефлюкса.

Рвота

Рвота достаточно часто наблюдается при хроническом эзофагите. Она наиболее характерна для алкогольного поражения пищевода и бывает обычно утром («утренняя рвота **алкоголиков**»). Чаще всего наблюдается рвота слизью, иногда в рвотных массах имеется примесь пищи.

Если рвота упорная, она предрасполагает к надрывам воспаленной слизистой оболочки пищевода и кровотечениям. Развивается синдром **Мэллори-Вейса** — выраженные внезапные **пищеводно-желудочные** кровотечения в связи с продольными надрывами слизистых оболочек **кардиального** отдела пищевода и желудка на фоне рвоты (чаще возникает у алкоголиков).

Инструментальные и лабораторные данные

Рентгеноскопия пищевода

Характерными признаками **хронического эзофагита** являются отечность складок слизистой оболочки, неровность контуров пищевода, наличие большого количества слизи. При наличии эрозий слизистой оболочки пищевода обнаруживаются округлые или овальные полосы «депо» бария размером 0.5-1.0 см.

При развитии пептической язвы обнаруживается затекание контрастного вещества в кратер язвы, и появляется симптом «ниши», которая представляет собой округлый или треугольный выступ на контуре тени пищевода. Складки слизистой оболочки пищевода конвергируют, сходятся к нише (симптом конвергенции складок). Иногда язва пищевода проявляется не «нишей», а стойким контрастным пятном на внутренней поверхности пищевода. Оно исчезает после приема 1-2 глотков воды и затем опять определяется после приема каждой порции бария.

Эзофагоскопия

При эзофагоскопии обнаруживаются гиперемия слизистой оболочки, экссудат в полости пищевода, эрозии, мелкоточечные кровоизлияния. Диагноз эзофагита уточняется прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода с последующим гистологическим исследованием.

Эндоскопически различают 4 степени эзофагита.

- I ст. — **отек**, гиперемия слизистой оболочки, большое количество слизи.
- II ст. — появление единичных **эрозий** на фоне отека, гиперемии слизистой оболочки пищевода.
- III ст. — многочисленные эрозии и легкая кровоточивость слизистой оболочки пищевода на фоне выраженного отека и гиперемии слизистой оболочки пищевода.

IV ст. — распространенные по всему пищеводу эрозии, контактная (при прикосновении эндоскопа) кровоточивость, отек, гиперемия слизистой оболочки пищевода, наличие вязкой слизи в виде **налета**, иногда с желтоватым оттенком.

Степени тяжести рефлюкс-эзофагита классифицируются по **Savary-Miller** (см. гл. «*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*»).

Кроме того, выделяют стадии течения **рефлюксного** эзофагита.

Стадия А — умеренная гиперемия слизистой оболочки пищевода.

Стадия В — образование видимых дефектов (эрозий) с наложением фибрина.

Эзофагоманометрия и 24-часовая интраэзофагеальная рН-метрия

Эти методы позволяют выявить наличие **гастроэзофагеального** рефлюкса (см. гл. «*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*»).

Тест кислой перфузии по Бернштейну

Применяется для диагностики хронического эзофагита. Тест считается положительным и указывает на наличие эзофагита, если появляется ощущение жжения и боли за грудиной через 15-20 минут после вливания в пищевод через тонкий зонд 0.1 М раствора соляной кислоты со скоростью 15-20 мл в минуту.

Общий анализ крови

При развитии эрозий или пептической язвы пищевода возможны оккультные длительные кровотечения, что приводит к развитию хронической железодефицитной анемии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика хронического эзофагита по сути сводится к дифференциальной диагностике основных симптомов — **дисфагии** и болей за грудиной, отрыжки и рвоты.

Дисфагия наблюдается не только при **эзофагите**, но и при ряде других заболеваний: раке пищевода, **ахалазии кардии**, дивертикулах пищевода (с **дивертикулитами**), инородных телах пищевода, стриктурах пищевода, склеродермии (системной), истерии, воспалительных заболеваниях глотки, гортани; поражениях нервной системы и мышц, участвующих в глотании.

Все указанные заболевания сопровождаются определенной симптоматикой. **Рак пищевода** является распространенной патологией и составляет около 80-90% всех заболеваний пищевода. Хронический эзофагит, а также дивертикулы, рубцовые стриктуры пищевода (после химических ожогов), синдром **Пламмера-Винсона** (**сидеропеническая дисфагия**) являются предраковыми заболеваниями.

Симптомы рака пищевода можно разделить на три группы: первичные, вторичные, общие.

К *первичным* симптомам относятся:

- дисфагия;
- боль при глотании (локализуется за грудиной);
- ощущение полноты за грудиной;
- срыгивание;
- усиленное слюноотделение.

Наиболее постоянным и первым среди названных симптомов является дисфагия. При далеко зашедшем раке пищевода и распаде опухоли дисфагия уменьшается и может исчезать.

Боль наблюдается у $\frac{1}{3}$ больных и бывает перемежающейся (во время приема пищи) и постоянной (обычно свидетельствует о поздней стадии заболевания).

К *вторичным* симптомам рака пищевода относятся:

- охриплость голоса (поражение возвратного нерва);
 - триада Горнера (миоз, псевдоптоз, экзофтальм) — поражение симпатических ганглиев;
 - увеличение местных лимфоузлов;
 - **брадикардия** (в связи с раздражением блуждающего нерва);
 - приступы кашля;
 - рвота;
 - одышка;
 - **стридорозное** дыхание.
- Поздние проявления рака пищевода

К *общим* симптомам заболевания относятся:

- общая слабость;
- прогрессирующее похудание;
- анемия.

Эти симптомы свидетельствуют о далеко зашедшей, даже терминальной стадии заболевания.

В целях правильной диагностики следует обратить внимание на клинические формы рака пищевода:

- | | |
|----------------|--|
| Пищеводная | — наиболее частая форма (у 50% больных), характеризуется дисфагией , болями при прохождении пищи по пищеводу; |
| Гастритическая | — имитирует хронический гастрит и проявляется изжогой, тошнотой, отрыжкой, рвотой; дисфагия может отсутст- |

	вывать (опухоль нижних сегментов пищевода);
Невралгическая	-- характеризуется преобладанием в клинике болей в области шеи, плече , руке, позвоночнике;
Сердечная	-- на первый план в клинической картине выступают боли в области сердца;
Ларинготрахеальная	-- характеризуется охриплостью голоса, афонией, лающим кашлем;
Плевропульмональная	-- проявляется одышкой, кашлем, приступами удушья;
Смешанная	-- сочетает проявление различных форм.

Верификация диагноза рака пищевода проводится с помощью рентгеноскопии пищевода и эзофагоскопии с прицельной биопсией.

Рентгеноскопия пищевода выявляет следующие характерные признаки:

- дефект наполнения;
- отсутствие перистальтики пищевода в месте локализации опухоли;
- нарушение структуры рельефа слизистой оболочки пищевода.

Для определения распространения опухолевого процесса на соседние органы применяют рентгенологическое исследование в условиях **пневмомедиастинума**, компьютерную томографию.

Эзофагоскопия проводится абсолютно всем больным с подозрением на рак пищевода. При экзофитном росте опухоли видны бугристые опухолевые массы, выступающие в просвет пищевода, они легко кровоточат при касании эндоскопом. При **эндофитной** форме отмечается локальная ригидность стенки пищевода, изменение окраски и изъязвление слизистой оболочки (язва неправильной формы с неровными бугристыми краями).

Во время эзофагоскопии обязательно проводится биопсия слизистой оболочки пищевода с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Целесообразно проводить также цитологическое исследование промывных вод из пищевода на наличие опухолевых клеток.

Боль за грудиной, вызываемая хроническим **эзофагитом**, требует дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца. Для ИБС характерно возникновение боли на высоте физической нагрузки, четкая иррадиация боли в левую руку, лопатку, плечо; локализация боли преимущественно в верхней трети грудины; **ишемические** изменения ЭКГ. При **эзофагите** боль чаще локализуется за мечевидным отростком, непосредственно связана с актом глотания, быстро купируется приемом **антацидов**, не сопровождается ишемическими изменениями ЭКГ. Однако в отдельных случаях возможны **псевдоишемические** изменения ЭКГ.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь.
3. БАК: содержание в крови общего белка, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, **креатинина**, мочевины, глюкозы, железа.
4. ЭКГ.
5. Рентгеноскопия пищевода и желудка.
6. ФЭГДС.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным поступлением желудочного содержимого в пищевод (Б. Д. Старостин, 1997).

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) встречается в норме у здоровых людей, обычно днем после еды и реже — в ночное время (в горизонтальном положении). При **интрапищеводном рН-мониторировании** в течение суток бывает не более 50 эпизодов ГЭР с общей их продолжительностью не более 1 ч (А. А. Шептулин, 1997).

В нормальных условиях в нижней трети пищевода рН равен 6.0. Во время ГЭР рН либо снижается до 4.0 (при попадании в пищевод кислого содержимого желудка), либо повышается до 7.0 (при попадании в пищевод дуоденального содержимого с примесью желчи и панкреатического сока). Для предупреждения более частого ГЭР и повреждения пищевода включаются следующие защитные механизмы:

- **антирефлюксная** барьерная функция **гастроэзофагеального** соединения и нижнего пищевого сфинктера. Мышцы этого сфинктера имеют высокий тонус, вследствие чего в норме в условиях покоя пищевод закрыт, при этом создается давление от 10 до 20 мм рт. ст. (в зависимости от фазы дыхания). Во время глотательных движений тонус мышц нижнего пищевого сфинктера снижается, давление его преодолевается пищевыми массами, пища проходит в желудок, после чего просвет нижней части пищевода закрывается;
- **эзофагеальное** очищение (клиренс);
- **резистентность** слизистой оболочки пищевода;
- своевременное удаление желудочного содержимого;
- контроль кислотообразующей функции желудка.

Этиология и патогенез

Основным среди вышеперечисленных защитных механизмов является нижний **эзофагеальный** сфинктер. Нарушение его функционирования приводит к развитию **гастроэзофагеальной** рефлюксной болезни (ГЭРБ). Нарушение функции нижнего пищевого сфинктера может быть связано с его гипотонией в **базальных** условиях или с учащением и увеличением продолжительности спонтанных релаксаций (расслаблений).

Причины, приводящие к гипотонии нижнего пищевого сфинктера в базальных условиях:

- употребление продуктов, **содержащих** кофеин (кофе, чай, кока-кола), а также лекарственных препаратов, в состав которых входит кофеин (цитрамон, **кофетамин** и др.);
- прием мяты перечной;
- прием медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (антагонисты кальция, папаверин, **но-шпа**, нитраты, **баралгин**, **холинолитики**, анальгетики, **теофиллин** и др.);
- поражение блуждающего нерва (**вагусная нейропатия** при сахарном диабете);
- курение (никотин достоверно снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера);
- употребление алкоголя (при этом не только снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера, но и сказывается повреждающее влияние алкоголя на слизистую оболочку пищевода и сам сфинктер);
- беременность (**гипотензия** нижнего пищеводного сфинктера в этом случае обусловлена влиянием гормональных факторов — высокой **эстрогемией** и **прогестеронемией**; имеет также значение в развитии ГЭРБ и увеличение **внутрибрюшного** давления при беременности).

Причины, приводящие к учащению спонтанных релаксаций (расслаблений) нижнего пищеводного отверстия:

- нарушение перистальтики пищевода (дискинезии пищевода), в этом случае гастроэзофагеальный рефлюкс легко возникает во время глотания; нередко этому способствует невротическое состояние больного;
- системная склеродермия;
- **диафрагмальная** грыжа (при этом создаются условия для **гастроэзофагеального** рефлюкса — сглаживание пищеводно-желудочного угла, снижение давления на нижнюю часть пищевода в грудной клетке). Грыжа пищеводного отверстия наблюдается приблизительно у $\frac{1}{3}$ людей старше 50 лет;
- торопливая, быстрая и обильная еда, во время которой заглатывается большое количество воздуха, что приводит к повышению **внутрижелудочного** давления, расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (преодолению его сопротивления) и забросу содержимого желудка в пищевод;
- метеоризм;
- язвенная болезнь (особенно с локализацией язвы в 12-перстной кишке, при этом гастроэзофагеальный рефлюкс наблюдается у $\frac{1}{2}$ больных);
- **дуоденостаз** любой этиологии;
- избыточное употребление в пищу жирного мяса, тугоплавких жиров (**сало**), мучных изделий (макароны, вермишель, сдобное **печенье**, хлеб), острых приправ, жареных блюд (эти виды пищи

способствуют длительной задержке пищевых масс в желудке и повышению **внутрижелудочного** давления).

Указанные этиологические факторы обуславливают заброс желудочного содержимого, содержащего агрессивные факторы (соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты — при **дуоденогастральном** рефлюксе) и могут вызывать повреждение слизистой оболочки пищевода. Это повреждение развивается при достаточной длительности контакта агрессивных факторов желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, а также при недостаточном **функционировании** защитных механизмов (пищеводного клиренса) и недостаточной **резистентности** слизистой оболочки пищевода.

Пищеводный клиренс включает в себя:

- нормальную **эзофагеальную** перистальтику;
- нормальную секреторную функцию слюнных желез. Пищевод непрерывно очищается за счет глотания слюны. В сутки здоровый человек проглатывает до 1.5 л слюны, которая содержит слизь и имеет нейтральную реакцию;
- прием пищи и жидкости (при этом также происходит процесс очищения пищевода);
- нормальную функцию желез **подслизистой** оболочки пищевода;
- силу тяжести (очищение пищевода улучшается в вертикальном положении).

При ГЭРБ наблюдаются длительный контакт (экспозиция) агрессивных факторов желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, снижение активности пищеводного клиренса и удлинение его времени.

Ухудшают **эзофагеальный** клиренс:

- **эзофагеальная дисмоторика (дискинезия)** пищевода, системная склеродермия и др. заболевания;
- дисфункция слюнных желез; количество и состав слюны у здоровых людей молодого возраста регулируется **эзофагослюнным** рефлексом, который нарушается у пожилых людей и при **эзофагите**. Недостаточное слюноотделение возможно при органических и функциональных заболеваниях центральной нервной системы, эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, токсический зоб, гипотиреоз), склеродермии, синдроме **Шегрена**, заболеваниях слюнных желез, при лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, при лечении холинолитиками.

Резистентность слизистой оболочки пищевода обуславливается защитной системой, состоящей из трех основных частей:

- **преэпителиальная** защита (слюнные железы, железы подслизистой оболочки пищевода), включающая муцин, **немуциновые**

протеины, бикарбонаты, простагландин Е2, эпидермальный фактор роста;

- эпителиальная защита (нормальная регенерация слизистой оболочки пищевода);
- постэпителиальная защита (нормальный кровоток и нормальный тканевый кислотно-щелочной баланс).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что ГЭРБ возникает при нарушении равновесия между агрессивными факторами желудочного сока и факторами защиты (эффективное **эзофагеальное** очищение, **резистентность** слизистой оболочки пищевода, **антирефлюксная** барьерная функция нижнего пищеводного сфинктера и др.) с отчетливым преобладанием факторов агрессии (рис. 1).

Клиническая картина

Клиническая картина ГЭРБ включает **эзофагеальные** и внеэзофагеальные симптомы.

Эзофагеальные симптомы

Изжога

Изжога является основным симптомом ГЭРБ. Она воспринимается как ощущение выраженного жжения за грудиной, которое распространяется кверху от мечевидного отростка. Наиболее часто изжога сопровождается снижением рН в пищеводе до величины менее 4,0, но в некоторых случаях может быть и при забросе в пищевод **анацидного** желудочного сока.

Обычно изжогу вызывают прием определенных продуктов, переедание, наклоны туловища вперед, физическая нагрузка, горизонтальное положение (особенно при низком изголовье), алкоголь, курение.

Отрыжка

Отрыжка обусловлена поступлением желудочного содержимого через нижний пищеводный сфинктер в пищевод и далее в полость рта. Она обычно сопровождается чувством горечи или ощущением кислого привкуса во рту. Как и изжога, отрыжка также беспокоит больше в положении лежа, при наклонах туловища вперед. Довольно часто наблюдается отрыжка съеденной пищей. При выраженной недостаточности нижнего пищеводного сфинктера возможно пассивное поступление желудочного содержимого из желудка в пищевод и далее в полость рта.



Рис. 1. Взаимоотношение агрессивных и защитных факторов в развитии **гастроэзофагеальной рефлюксной** болезни.

Дисфагия

Дисфагия — ощущение затруднений при глотании пищи; обусловлена чаще всего дискинезией пищевода, в некоторых случаях значительной сухостью слизистой оболочки пищевода (**железодифицитная анемия**, **склеродермия**, синдром **Шегрена** и др.).

Ощущение повышенного количества слюны во рту

Является нечастым симптомом ГЭРБ, обычно возникает одновременно с изжогой. Этот признак ГЭРБ обусловлен **эзофагослюнным рефлексом**.

Ощущение кома за грудиной

У некоторых больных ощущение кома за грудиной становится очень тягостным проявлением ГЭРБ и требует дифференциальной диагностики с «истерическим комком» (*glomus hystericus*).

Одинофагия

Одинофагия — боль при прохождении пищи по пищеводу; как правило, этот симптом наблюдается при выраженном воспалительном поражении слизистой оболочки пищевода. Этот симптом, как и **дисфагия**, требует дифференциальной диагностики с раком пищевода.

Боли в эпигастрии и пищеводе

Эти проявления наблюдаются у больных ГЭРБ нередко, могут быть связаны или не связаны с приемом пищи и требуют дифференциальной диагностики с ИБС (особенно у лиц пожилого возраста).

Икота, рвота

Икота нередко является выраженным признаком заболевания, обусловлена возбуждением **диафрагмального** нерва, раздражением и сокращением диафрагмы, порой бывает весьма мучительной, редко наблюдаются случаи неукротимой рвоты.

Рвота может наблюдаться при ГЭРБ, чаще при язвенной болезни 12-перстной кишки.

Экстраэзофагеальные симптомы

Группа **экстраэзофагеальных** проявлений ГЭРБ обусловлена тремя основными механизмами:

- прямым **экстраэзофагеальным** действием;
- **эзофагобронхиальным** рефлексом;
- **эзофагокардиальным** рефлексом.

Основными **экстраэзофагеальными** синдромами ГЭРБ являются следующие.

Легочный синдром

- бронхиальная астма; согласно литературным данным у 80% больных бронхиальной астмой имеются проявления ГЭРБ. **Гастроэзофагеальный** заброс вызывает развитие **эзофагобронхиального** рефлюкса и, следовательно, **бронхоспазм**, а лечение бронхиальной астмы спазмолитиками, холинолитиками, **теофилином** способствует развитию или **прогрессированию** ГЭРБ;
- хронический бронхит (у некоторых больных **обструктивный**);
- рецидивирующие пневмонии, что обусловлено аспирацией желудочного содержимого (синдром Мендельсона);

- пневмофиброз; у 80% больных с **идиопатическим** пневмофиброзом наблюдается ГЭРБ;
- ателектаз легкого;
- абсцесс легкого;
- **бронхоэктатическая** болезнь.

В происхождении ателектаза, абсцесса легкого и **бронхоэктазов** играют роль аспирация желудочного содержимого, прогрессирующий **обструктивный** бронхит, **бронхоспазм**.

Оториноларингофарингеальный синдром:

- ларингит, хроническая охриплость голоса;
- фарингит;
- язвы, гранулемы голосовых связок;
- стеноз гортани в подсвязочной области (ниже голосовых связок);
- хронический ринит;
- **ларингеальный** круп с резким нарушением дыхания (нечастый признак);
- отиты, **оталгии**.

Стоматологический синдром

Характерным проявлением стоматологического синдрома при ГЭРБ является кариес зубов, иногда пародонтоз, в редких случаях развивается **афтозный** стоматит.

Анемический синдром

У многих больных с ГЭРБ по мере **прогрессирования** заболевания развивается гипохромная железодефицитная анемия, обусловленная эрозивными изменениями в пищевode и хронической потерей небольших количеств крови.

Кардиальный синдром

В ряде случаев ГЭРБ протекает **малосимптомно** или даже латентно. У некоторых больных на первый план выступают **экстраэзофагеальные** симптомы заболевания, в частности, **кардиальный** синдром. Он проявляется болями в области сердца, аритмиями (результат **эзофагокардиального** рефлекса).

В табл. 3 представлена дифференциальная диагностика ГЭРБ и ИБС.

Боль за грудиной (причем достаточно интенсивная) может иметь место и при фибринозном *перикардите*.

Для перикардита характерны следующие проявления:

- боль за грудиной усиливается при глубоком вдохе, не связана с едой и глотанием пищи;
- боль носит постоянный характер;
- в области абсолютной тупости сердца прослушивается шум трения перикарда, он может также восприниматься **пальпаторно**;
- отсутствуют **диспептические** проявления (изжога, отрыжка, рвота);
- на ЭКГ определяется конкордантный подъем S-T кверху от изолинии с одновременной вогнутостью книзу.

Боли за грудиной могут наблюдаться также при кардиоспазме, **ахалазии** кардии, **дивертикулитах** пищевода. Симптоматика этих заболеваний изложена в соответствующих главах.

Следует также учесть, что **загрудинная** боль наблюдается при

Табл. 3. Дифференциальная диагностика ГЭРБ и ИБС

Признаки	ГЭРБ	ИБС
Возраст	Любой	Чаще пожилой
Пол	Одинаково часто у мужчин и женщин	Чаще у мужчин
Локализация боли	Чаще в эпигастрии и нижней трети грудины или в области мечевидного отростка, реже на протяжении всей грудины или в области перикардальной или верхушки сердца	Обычно за грудиной (в верхней трети), реже в эпигастрии
Иррадиация боли	Редко в область верхушки сердца	В левую руку, левое плечо, левую лопатку
Связь боли с глотанием	Характерна	Не характерна
Связь появления боли с приемом пищи	Чаще во время еды, реже после еды	Чаще после еды, особенно обильной
Связь появления боли с физической нагрузкой	Мало характерно, у отдельных больных боль может появляться после физической нагрузки	Чрезвычайно характерно появление загрудинной боли на высоте нагрузки
Диспептические проявления (изжога, отрыжка, рвота)	Характерны	Не характерны
ЭКГ	Нормальная	Ишемические изменения (горизонтальное смещение S-T книзу от изолинии, отрицательный симметричный зубец T)
ФГДС (выполняется после предварительной ЭКГ)	Эзофагит , эрозии слизистой пищевода, возможно развитие пептической язвы	Нормальная слизистая оболочка пищевода

аневризме аорты (**аорталгия**) атеросклеротического и неатеросклеротического генеза. Боли в этом случае носят постоянный характер, тупые, **иррадиируют** в обе руки. При исследовании больного определяется расширение сосудистой тупости во втором межреберье (за счет расширения аорты). При УЗИ хорошо видна аневризма аорты.

Инструментальные данные

Эзофагогастродуоденоскопия

Эзофагогастродуоденоскопия должна проводиться после ЭКГ-исследования (особенно у лиц пожилого возраста). Для ГЭРБ характерно развитие эзофагита, иногда обнаруживаются эрозии слизистой оболочки пищевода и даже пептическая язва пищевода, которая проявляется теми же клиническими симптомами, которые описаны выше (при изложении клиники ГЭРБ).

Рентгеноскопия пищевода и желудка

Для выявления **гастроэзофагеального** рефлюкса больному предлагают в вертикальном положении выпить порцию контрастной массы и после эвакуации бария сульфата из пищевода в желудок занять горизонтальное положение. При наличии ГЭР барий возвращается в пищевод.

Как правило, одновременно выявляются признаки рефлюкс-эзофагита: расширение просвета пищевода, перестройка рельефа его слизистой оболочки, неровность очертаний, ослабление перистальтики.

Эзофагоманометрия

Эзофагоманометрия — измерение давления в пищеводе, производится с помощью специальных баллонных зондов. В норме давление в зоне глоточно-пищеводного сфинктера составляет 20-65 мм рт. ст., в зоне нижнего пищеводного сфинктера — 10-30 мм рт. ст. Для ГЭРБ характерно понижение давления в зоне нижнего пищеводного сфинктера до 9 мм рт. ст. и ниже.

24-часовое интраэзофагеальное рН-мониторирование с компьютерной обработкой результатов

Эта методика считается наиболее чувствительным и специфичным тестом и рассматривается как «золотой стандарт» диагностики ГЭРБ.

Как правило, суточное рН-мониторирование применяется для диагностики атипичных форм ГЭРБ (для верификации некардиальной боли за грудиной, при хроническом кашле и предполагаемой аспирации желудочного содержимого), а также при подготовке пациента к антирефлюксной операции.

В норме рН пищевода составляет 7.0-8.0 (по некоторым данным 5.5-7.0). При наличии ГЭРБ происходят забросы кислого же-

лудочного содержимого в **пищевод** и снижение рН пищевода ниже 4.0. Методика позволяет не только констатировать **гастроэзофагальный** рефлюкс, но также и оценить частоту, продолжительность и суточную динамику **желудочно-пищеводных** забросов.

Желудочное зондирование с применением метиленового синего

Через тонкий желудочный зонд больному вводят в желудок краситель (3 капли 2% раствора метиленового синего на 300 мл кипяченой воды); далее зонд промывают изотоническим раствором натрия хлорида, подтягивают несколько **проксимальнее** кардии и шприцем отсасывают содержимое пищевода. Проба указывает на ГЭРБ при окрашивании содержимого пищевода в синий цвет.

Стандартный кислотный рефлюксный тест

Больному вводят в желудок 300 мл 0.1М-соляной кислоты и регистрируют рН пищевода с помощью **рН-зонда**, расположенного на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера после выполнения специальных приемов, направленных на повышение **интраабдоминального** давления: глубокое дыхание, кашель, проба **Вальсальвы** с **натуживанием**. Эти приемы выполняются в четырех положениях — лежа на спине, на правом и на левом боку, лежа с опущенной на 20° головой. Проба указывает на ГЭРБ, если снижение рН пищевода регистрируется не менее чем в трех положениях.

Кислотный перфузионный тест Бернштейна и Бейкера

Пациент находится в положении сидя. Зонд вводят через нос в верхнюю часть пищевода (30 см от крыльев носа). Затем вводят 15 мл 0.1М-раствора соляной кислоты приблизительно в течение 1-1.5 мин. Тест указывает на наличие ГЭРБ и эзофагит, если у больного через 15-30 мин появляются боли за грудиной, изжога, которые исчезают после введения изотонического раствора натрия хлорида. Для достоверности тест необходимо повторить дважды. Чувствительность и специфичность теста составляет 80%.

Более физиологичным является **тест Степенко**, при котором вместо соляной кислоты больному вводят его собственный желудочный сок. Тест также более достоверен, так как воспроизводит ситуацию, имеющуюся у больного, и хорошо коррелирует с выраженностью рефлюкс-эзофагита: чем более выражен результат пробы, тем менее отчетливы явления эзофагита.

Классификация

Наиболее распространенной является классификация Savary-Miller (табл. 4)

Табл. 4. Классификация ГЭРБ по Savary-Miller

Степень тяжести ГЭРБ	Состояние слизистой оболочки пищевода
I степень	Единичные эрозии, занимающие менее 10% поверхности слизистой оболочки дистального отдела пищевода
II степень	Эрозии сливные, занимают до 50% поверхности слизистой оболочки дистального отдела пищевода
III степень	Циркулярно расположенные сливные эрозии занимают практически всю поверхность слизистой оболочки дистального отдела пищевода
IV степень	Пептические язвы и стриктуры пищевода, развитие цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода (синдром Баррета)

Кроме того, выделяют стадии ГЭРБ.

Стадия А характеризуется лишь умеренной гиперемией слизистой оболочки, стадия В — образованием видимых дефектов (эрозий) с наложением фибрина.

У большинства больных ГЭРБ имеет доброкачественный характер течения. Тяжелое течение и осложнения чаще наблюдаются при неадекватной терапии, в частности, запоздалом принятии решения об оперативном лечении.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь (реакция **Греггерсена**).
3. БАК: содержание в крови белка и белковых фракций, **аминотрансфераз**, натрия, калия, кальция, хлоридов глюкозы, железа (при развитии анемии).
4. ФЭГДС.
5. Рентгеноскопия пищевода и желудка.
6. УЗИ органов брюшной полости.
7. ЭКГ.
8. Многочасовое **pH-мониторирование** (при недостаточной информативности ФЭГДС и рентгеноскопии желудка).

ГРЫЖА ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (**диафрагмальная грыжа**) — хроническое рецидивирующее заболевание, связанное со смещением через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость (заднее средостение) абдоминального отдела пищевода, **кардии**, верхнего отдела желудка, а иногда и петель кишечника (Ц. Г. Масевич, 1995).

Как известно, пищевод проходит через пищеводное отверстие диафрагмы, прежде чем попасть в **кардиальный** отдел желудка. Пищеводное отверстие диафрагмы и пищевод соединены очень тонкой соединительнотканной мембраной, которая герметично отграничивает брюшную полость от грудной. Давление в брюшной полости выше, чем в грудной, поэтому при наличии определенных дополнительных условий происходит растяжение этой мембраны, и абдоминальная часть пищевода с частью **кардиального** отдела желудка могут сместиться в грудную полость, образуя **диафрагмальную грыжу**.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является очень распространенным заболеванием. Она встречается у 0.5% всего взрослого населения, причем у 50% больных она не дает никаких клинических проявлений и, следовательно, не диагностируется.

Этиология и патогенез

В развитии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (**ГПОД**) решающую роль играют три группы факторов:

- слабость соединительнотканых структур, укрепляющих пищевод в отверстии диафрагмы;
- повышение **внутрибрюшного** давления;
- **тракция** пищевода кверху при **дискинезиях** пищеварительного тракта и заболеваниях пищевода.

Слабость соединительнотканых структур, укрепляющих пищевод в отверстии диафрагмы

Слабость связочного аппарата и тканей пищеводного отверстия диафрагмы развивается с увеличением возраста человека в связи с **инволютивными** процессами, поэтому грыжа пищеводного отверстия диафрагмы наблюдается преимущественно у пациентов старше 60 лет. В соединительнотканых структурах, укрепляющих пищевод в отверстии диафрагмы, происходят дистрофические изменения, они теряют эластичность, атрофируются. Такая же ситуация может сложиться у нетренированных, **астенизированных** людей, а также у лиц, имеющих врожденную слабость соединитель-

нотканых структур (например, **плоскостопие**, синдром Марфана и др.).

Вследствие дистрофических **инволютивных** процессов в связочном аппарате и тканях пищеводного отверстия диафрагмы происходит значительное его расширение, и образуются «грыжевые ворота», через которые абдоминальный отдел пищевода или прилегающая часть желудка могут проникать в грудную полость.

Повышение внутрибрюшного давления

Повышение **внутрибрюшного** давления играет огромную роль в развитии грыжи пищеводного отверстия и может рассматриваться в ряде случаев как непосредственная причина заболевания. Высокое **внутрибрюшное** давление способствует реализации слабости связочного аппарата и тканей пищеводного отверстия диафрагмы и проникновению абдоминального отдела пищевода через грыжевые ворота в грудную полость.

Повышение внутрибрюшного давления наблюдается при резко выраженном метеоризме, беременности, неукротимой рвоте, сильном и упорном кашле (при хронических неспецифических заболеваниях легких), асците, при наличии в брюшной полости больших опухолей, при резком и продолжительном напряжении мышц передней брюшной стенки, тяжелых степенях ожирения.

Среди названных причин особенно большую роль играет упорный кашель. Известно, что у 50% больных хроническим **обструктивным** бронхитом обнаруживается грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Тракция пищевода кверху при дискинезиях пищеварительного тракта и заболеваниях пищевода

Дискинезии пищеварительного тракта, в частности, пищевода широко распространены среди населения. При гипермоторных **дискинезиях** пищевода продольные его сокращения вызывают **тракцию** (подтягивание) пищевода кверху и могут, таким образом, способствовать развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, особенно при наличии слабости его тканей. Функциональные заболевания пищевода (дискинезии) наблюдаются очень часто при язвенной болезни желудка и **12-перстной** кишки, хроническом холецистите, хроническом панкреатите и других заболеваниях системы пищеварения. Возможно поэтому при названных заболеваниях часто наблюдаются грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Известны *триада Кастена* (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический холецистит, язвенная болезнь 12-перстной кишки) и *триада Сайнта* (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический холецистит, **дивертикулез** толстой кишки).

Тракционный механизм образования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы имеет значение при таких заболеваниях пищевода, как химические и термические язвы пищевода, пептическая

эзофагеальная язва, рефлюкс-эзофагит и др. При этом происходят укорочение пищевода в результате **рубцово-воспалительного** процесса и **тракция** его кверху («подтягивание» в грудную полость).

В процессе развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы отмечается последовательность проникновения в грудную полость различных отделов пищевода и желудка — вначале абдоминального отдела пищевода, затем кардии и далее верхнего отдела желудка. В начальных стадиях грыжа пищеводного отверстия диафрагмы бывает скользящей (временной), т.е. переход абдоминальной части пищевода в грудную полость происходит периодически, как правило, в момент резкого повышения **внутрибрюшного** давления. Как правило, смещение абдоминального отдела пищевода в грудную полость способствует развитию слабости нижнего пищеводного сфинктера и, следовательно, **гастроэзофагеального рефлюкса** и рефлюкс-эзофагита.

Классификация

Единой классификации грыж пищеводного отверстия диафрагмы не существует. Наиболее актуальными являются следующие:

Классификация, основанная на анатомических особенностях ГПОД

Различают следующие три варианта:

1. **Скользкая (аксиальная, осевая) грыжа.** Она характеризуется тем, что абдоминальная часть пищевода, кардия и **фундальная** часть желудка могут через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы свободно проникать в грудную полость и возвращаться обратно в брюшную полость (при перемене положения больного).
2. **Параэзофагеальная грыжа.** При таком варианте терминальная часть пищевода и кардия остаются под диафрагмой, но часть **фундального** отдела желудка проникает в грудную полость и располагается рядом с грудным отделом пищевода (**параэзофагеально**).
3. **Смешанный вариант грыжи.** При смешанном варианте ГПОД наблюдается сочетание аксиальной и **параэзофагеальной** грыж.

Классификация ГПОД в зависимости от объема проникновения желудка в грудную полость

(И. Л. Тагер, А. А. Липко, 1965).

В основе этой классификации лежат рентгенологические проявления заболевания. Выделяют три степени ГПОД.

ГПОД I степени — в грудной полости (над диафрагмой) находится абдоминальный отдел пищевода, а кардия — на уровне диафрагмы, желудок приподнят и непосредственно прилежит к диафрагме.

ГПОД II степени — в грудной полости располагается абдоминальный отдел пищевода, а непосредственно в области пищеводного отверстия диафрагмы — уже часть желудка.

ГПОД III степени — над диафрагмой находятся абдоминальный отдел пищевода, **кардия** и часть желудка (дно и тело, а в тяжелых случаях даже и **антральный** отдел).

**Клиническая классификация В. Х. Василенко
и А. Л. Гребенева (1978)**

А. Тип грыжи

- фиксированные или нефиксированные (для аксиальных и параэзофагеальных грыж);
- аксиальная — пищеводная, кардиофундальная, субтотально- и тотально-желудочная;
- параэзофагеальная (фундальная, антральная);
- врожденный короткий пищевод с «грудным желудком» (аномалия развития);
- грыжи другого типа (тонкокишечные, сальниковые и др.).

Б. Осложнения

1. Рефлюкс-эзофагит
 - морфологическая характеристика — катаральный, эрозивный, язвенный
 - пептическая язва пищевода
 - **воспалительно-рубцовое стенозирование** и/или укорочение пищевода (приобретенное укорочение пищевода), степень их выраженности
2. Острое или хроническое пищеводное (пищеводножелудочное) кровотечение
3. Ретроградный пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод
4. Инвагинация пищевода в грыжевую часть
5. Перфорация пищевода
6. Рефлекторная стенокардия
7. Ущемление грыжи (при параэзофагеальных грыжах)

В. Предполагаемая причина

Дискинезия пищеварительного тракта, повышение внутрибрюшного давления, возрастное ослабление соединительнотканых структур и др. Механизм возникновения грыжи: **пульсионный, тракционный, смешанный.**

Г. Сопутствующие заболевания

Д. Степени тяжести рефлюкс-эзофагита

Легкая форма: слабая выраженность симптоматики, иногда ее отсутствие (в этом случае наличие эзофагита констатируется на основании данных рентгенографии пищевода, эзофагоскопии и прицельной биопсии).

Средняя степень тяжести: симптоматика заболевания выражена отчетливо, имеется ухудшение общего самочувствия и снижение трудоспособности.

Тяжелая степень: выраженная симптоматика эзофагита и присоединение осложнений — в первую очередь **пептических** структур и Рубцовых укорочений пищевода.

Клиническая картина

Приблизительно в 50% случаев ГПОД может протекать скрыто или с очень незначительными клиническими проявлениями и просто оказаться случайной находкой при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании пищевода и желудка. Достаточно часто (у 30-35% больных) на первый план в клинической картине выступают нарушения сердечного ритма (**экстрасистолия**, **пароксизмальная тахикардия**) или боли в области сердца (**некоронарогенные кардиалгии**), что служит причиной диагностических ошибок и безуспешного лечения у кардиолога.

Наиболее характерными клиническими симптомами ГПОД являются следующие.

Болевой синдром

Чаще всего боль локализуется в подложечной области и распространяется по ходу пищевода, реже наблюдается иррадиация боли в спину и межлопаточную область. Иногда наблюдается боль опоясывающего характера, что приводит к ошибочной диагностике панкреатита.

Приблизительно у 15-20% больных боль локализуется в области сердца и принимается за стенокардию или даже инфаркт миокарда. Следует также **учесть**, что возможно сочетание ГПОД и ИБС, тем более что ГПОД чаще возникают в пожилом возрасте, для которого характерна и ИБС.

Очень важным в дифференциальной диагностике болей, возникающих при ГПОД, является учет следующих обстоятельств:

- боли чаще всего появляются после еды, особенно обильной, при физической нагрузке, подъеме тяжестей, при кашле, метеоризме, в горизонтальном положении;
- боли исчезают или уменьшаются после отрыжки, рвоты, после глубокого вдоха, перехода в вертикальное положение, а также приема щелочей, воды;

- боли редко бывают чрезвычайно сильными, чаще всего они умеренные, тупые;
- боли усиливаются при наклоне вперед.

Происхождение болей при ГПОД обусловлено следующими основными механизмами:

- **сдавление** нервных и сосудистых окончаний кардии и **фундального** отдела желудка в области пищеводного отверстия диафрагмы при проникновении их в грудную полость;
- **кислотно-пептическая** агрессия желудочного и дуоденального содержимого;
- растяжение стенок пищевода при **гастроэзофагеальном** рефлюксе;
- **гипермоторная** дискинезия пищевода, развитие кардиоспазма;
- в некоторых случаях развивается **пилороспазм**.

В случае присоединения осложнений характер болей при ГПОД меняется. Так, например, при развитии **соляриита** боли в **эпигастрии** становятся упорными, интенсивными, приобретают жгучий характер, усиливаются при надавливании на зону проекции солнечного сплетения, ослабевают в **коленно-локтевом** положении и при наклоне вперед. После приема пищи существенного изменения болевого синдрома не происходит. При развитии **перивисцерита** боли становятся тупыми, ноющими, постоянными, они локализуются высоко в эпигастрии и области мечевидного отростка грудины.

При **ущемлении** грыжевого мешка в грыжевых воротах характерны постоянные интенсивные боли за грудиной, иногда покалывающего характера, **иррадиирующие** в межлопаточную область.

Группа симптомов, обусловленных недостаточностью кардии, гастроэзофагеальным рефлюксом, рефлюкс-эзофагитом

При ГПОД закономерно развивается **гастроэзофагеальная** рефлюксная болезнь, симптоматика которой подробно описана в соответствующей главе. К этой группе симптомов относятся:

- **отрыжка** кислым желудочным содержимым, нередко с примесью желчи, что создает вкус горечи во рту. Возможна отрыжка воздухом. Отрыжка возникает вскоре после еды и часто бывает очень выражена. По мнению В. Х. Василенко и А. Л. Гребеневой (1978) выраженность отрыжки зависит от типа ГПОД. При **кардиофундальной** фиксированной грыже отрыжка выражена весьма значительно. При нефиксированной кардиофундальной или фиксированной **кардиальной** ГПОД отрыжка менее выражена;
- **регургитация (срыгивание)** — появляется после еды, обычно в горизонтальном **положении**, часто ночью («симптом мокрой подушки»). Чаще всего срыгивание происходит пищей, принятой недавно, или кислым желудочным содержимым. Иногда

объем срыгиваемых масс бывает достаточно большим и может привести к развитию **аспирационных пневмоний**. **Срыгивание** наиболее характерно для **кардиофундальных и кардиальных ГПОД**. Срыгивание обусловлено собственными сокращениями пищевода, ему не предшествует тошнота. Иногда срыгиваемое содержимое пережевывается и снова **заглатывается**;

- **дисфагия** — затруднение при прохождении **пищи** по пищеводу. **Дисфагия** не является постоянным **симптомом**, она может появляться и исчезать. Характерным для ГПОД является то, что дисфагия чаще всего наблюдается при употреблении жидкой или полужидкой пищи и провоцируется приемом слишком горячей или слишком холодной воды, поспешной едой или **психотравмирующими** факторами. Твердая пища проходит по пищеводу несколько лучше (парадоксальная дисфагия **Лихтенштерна**). Если дисфагия становится постоянной и теряет «парадоксальный» характер, следует проводить дифференциальную диагностику с раком пищевода, а также заподозрить осложнения ГПОД (ущемление грыжи, развитие пептической язвы пищевода, стриктуры пищевода);
- **загрудинная боль при глотании пищи** — появляется в том случае, когда ГПОД осложняется **рефлюкс-эзофагитом**; по мере купирования **эзофагита** боль уменьшается;
- **изжога** — один из наиболее частых симптомов ГПОД, прежде всего аксиальных грыж. Изжога наблюдается после еды, в горизонтальном положении и особенно часто возникает ночью. У многих больных изжога бывает выражена очень значительно и может стать ведущим симптомом ГПОД;
- **икота** — может иметь место у 3-4% больных с ГПОД, преимущественно при аксиальных грыжах. Характерной особенностью икоты является ее продолжительность (несколько часов, а в наиболее тяжелых случаях — даже несколько дней) и зависимость от приема пищи. Происхождение икоты объясняется раздражением **диафрагмального** нерва грыжевым мешком и воспалением диафрагмы (**диафрагматитом**);
- **жжение и боли в языке** — нечастый симптом при ГПОД, может быть обусловлен забросом желудочного или дуоденального содержимого в ротовую полость, а иногда даже в гортань (своего рода «**пептический ожог**» языка и гортани). Этот феномен и вызывает появление боли в языке и часто охриплость голоса;
- **частое сочетание ГПОД с патологией органов дыхания — трахеобронхитами, обструктивным бронхитом, приступами бронхиальной астмы, аспирационными пневмониями (бронхопищеводный синдром)**. Среди указанных проявлений особенно важным является аспирация желудочного содержимого в дыхательные пути. Как правило, это наблюдается ночью, во время сна, если незадолго до сна больной обильно поужинал. Возни-

кает приступ упорного кашля, нередко он сопровождается удушьем и болями за грудиной.

Симптомы, выявляемые при объективном исследовании больного

При расположении свода желудка с **имеющимся** в нем воздушным пузырем в грудной полости можно обнаружить при перкуссии тимпанический звук в окологрдуночном пространстве слева.

Анемический синдром

Этот синдром целесообразно выделить как важнейший в клинической картине, так как нередко он выступает на первый план и маскирует остальные проявления **ГПОД**. Как правило, анемия связана с повторными скрытыми кровотечениями из нижнего отдела пищевода и желудка, обусловленными **рефлюкс-эзофагитом**, эрозивным гастритом, а иногда пептическими язвами нижнего отдела пищевода. Анемия является железодефицитной и проявляется всеми характерными для нее симптомами (см. гл. «**Железодефицитная анемия**»). Наиболее существенные клинические признаки железодефицитной анемии: слабость, головокружение, потемнение в глазах, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, синдром **сидеропении** (сухость кожи, трофические изменения ногтей, извращение вкуса, обоняния), низкое содержание железа в крови, гипохромия эритроцитов, **анизоцитоз**, **пойкилоцитоз**, снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, низкий цветной показатель.

Лабораторные и инструментальные данные

Рентгенологическое исследование пищевода и желудка

Большая фиксированная **ГПОД** имеет следующие характерные рентгенологические признаки:

- до приема контрастной массы в заднем средостении определяется скопление газа, которое окружено узкой полоской — стенкой грыжевого мешка;
- после приема бария сульфата определяется заполнение выпавшей в грудную полость части желудка;
- место расположения пищеводного отверстия диафрагмы образует «зарубки» на контурах желудка.

Малая аксиальная **ГПОД** выявляется, главным образом, в горизонтальном положении больного на животе. Основными ее симптомами являются:

- высокая локализация верхнего пищеводного сфинктера (место перехода **тубулярной** части пищевода в его ампулу);
- расположение **кардии** выше пищеводного отверстия диафрагмы;

- наличие в **наддиафрагмальном** образовании нескольких извилистых складок слизистой оболочки желудка (пищеводные складки более узкие и количество их **меньше**);
- заполнение аксиальной грыжи контрастом из пищевода.

Параэзофагеальная ГПОД имеет следующие характерные признаки:

- пищевод хорошо заполняется контрастной массой, далее контраст проходит мимо грыжи и достигает кардии, которая расположена на уровне пищеводного отверстия или под ним;
- бариевая взвесь из желудка поступает в грыжу (часть желудка), т.е. из абдоминальной полости в грудную, это хорошо видно в вертикальном и особенно — горизонтальном положении больного;
- при ущемлении **фундальной параэзофагеальной** грыжи газовый пузырь в средостении резко увеличивается, на его фоне появляется горизонтальный уровень жидкого содержимого грыжи.

ФЭГДС

При эзофагоскопии определяется недостаточность кардии, хорошо видна грыжевая полость, признаком ГПОД является также уменьшение расстояния от передних резцов до кардии (менее 39-41 см).

Слизистая оболочка пищевода, как правило, воспалена, могут быть эрозии, пептическая язва.

Эзофагоманометрия

Аксиальные ГПОД характеризуются расширением нижней зоны повышенного давления над диафрагмой; нижняя зона повышенного давления смещается **проксимальнее** пищеводного отверстия диафрагмы. Локализация пищеводного отверстия диафрагмы устанавливается по феномену реверсии дыхательных волн — т.е. по изменению направления вершин дыхательных зубцов из положительных в отрицательные (В. Х. Василенко, А. Л. Гребенев, 1978).

Кардиофундальные и субтотально-желудочные грыжи больших размеров имеют две зоны повышенного давления: первая — при прохождении баллона через пищеводное отверстие диафрагмы; второе — соответствует расположению нижнего пищеводного сфинктера, который смещен проксимально.

Основные осложнения ГПОД

1. *Хронический гастрит и язва грыжевой части желудка* развивается при длительно существующей ГПОД. Симптоматика этих осложнений, конечно, маскируется проявлениями самой грыжи. Окончательно диагноз верифицируется с помощью гастроскопии и рентгеноскопии пищевода и желудка. Известен

синдром Кея — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастрит и язва в той части желудка, которая находится в грудной полости.

2. *Кровотечения и анемии.* Выраженные острые желудочные кровотечения наблюдаются в 12-18%, скрытые — в 22-23% случаев. Причиной кровотечений являются **пептические язвы**, эрозии пищевода и желудка. Клиника выраженного желудочного кровотечения описана в гл. «Осложнения язвенной болезни». Хроническая скрытая потеря крови приводит к развитию чаще всего **железодефицитной** анемии. Реже развивается **В₁₂-дефицитная** анемия в связи с атрофией **фундального** отдела желудка и прекращением продукции **гастромукопротеина**. Клиника железодефицитной и **В₁₂-дефицитной** анемии изложена в соответствующих главах.
3. *Ущемление грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* — наиболее серьезное осложнение. Клиническая картина ущемления ГПОД имеет следующую симптоматику:
 - сильные схваткообразные боли в **эпигастрии** и левом подреберье (боли несколько ослабевают в положении на левом боку);
 - тошнота, рвота с примесью крови;
 - одышка, цианоз, тахикардия, падение артериального давления;
 - вздутие нижней части грудной клетки, отставание ее при дыхании;
 - коробочный звук или тимпанит и резкое ослабление или отсутствие дыхания в нижних отделах легких на стороне поражения; иногда определяется шум перистальтики кишечника;
 - рентгенологически можно обнаружить смещение средостения в здоровую сторону.

При ущемлении **параэзофагеальной** грыжи развивается синдром Борри — тимпанический оттенок звука при перкуссии окологрудного пространства слева на уровне грудных позвонков, одышка, **дисфагия**, задержка контраста при прохождении по пищеводу.

4. *Рефлюкс-эзофагит* является закономерным и частым осложнением ГПОД. Его симптоматика изложена в гл. «*Эзофагиты*».

Остальные осложнения ГПОД — ретроградный пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод, инвагинация пищевода в грыжевую часть наблюдаются редко и диагностируются при рентгеноскопии и эндоскопии пищевода и желудка.

Дифференциальная диагностика

ГПОД приходится дифференцировать со всеми заболеваниями органов **пищеварения**, проявляющимися болями в **эпигастрии** и за грудиной, изжогой, отрыжкой, рвотой, дисфагией. Таким образом, ГПОД следует дифференцировать с хроническим гастритом, язвенной болезнью, хроническим панкреатитом, заболеваниями толстого кишечника, воспалительными заболеваниями **желчевыводящих** путей. При этом необходимо тщательно анализировать симптоматику этих заболеваний (она изложена в соответствующих главах) и производить ФГДС и рентгеноскопию желудка, которые практически всегда позволяют уверенно диагностировать или исключить ГПОД.

Иногда ГПОД необходимо дифференцировать с **релаксацией** или **параличом диафрагмы** (*болезнь Пти*). При релаксации диафрагмы уменьшается ее **резистентность**, и органы брюшной полости смещаются в грудную полость, но в отличие от ГПОД, располагаясь все-таки не над, а под диафрагмой.

Релаксация диафрагмы бывает врожденной и приобретенной, право- и левосторонней, частичной и полной. С ГПОД обычно приходится дифференцировать релаксацию левого купола диафрагмы. При этом кверху перемещаются желудок и толстый кишечник (селезеночный угол, иногда часть поперечной ободочной **кишки**), причем желудок значительно деформируется, происходит его перегиб, напоминающий каскадный желудок.

Основная симптоматика релаксации левого купола диафрагмы следующая:

- чувство тяжести в эпигастрии после еды;
- дисфагия;
- отрыжка;
- тошнота, иногда рвота;
- изжога;
- сердцебиение и одышка;
- сухой кашель;
- при рентгенологическом исследовании определяется стойкое повышение уровня расположения левого купола диафрагмы. При дыхании левый купол диафрагмы совершает как нормальные движения (опускается на **вдохе**, поднимается на выдохе), так и парадоксальные движения (поднимается на вдохе, опускается на выдохе), однако амплитуда движений ограничена;
- отмечается затемнение нижнего поля левого легкого и смещение тени сердца вправо;
- газовый пузырь желудка и селезеночный изгиб толстой кишки хотя и смещены в грудную полость, но расположены под диафрагмой.

Довольно часто ГПОД приходится дифференцировать с **ишемической болезнью сердца** (при наличии **загрудинных** болей, аритмий

сердца). Отличительными признаками, характерными для ИБС (в отличие от ГПОД) являются возникновение боли на высоте физической или психоэмоциональной нагрузки, частая иррадиация боли в левую руку, левую лопатку, ишемические изменения на ЭКГ. Для загрудинной боли, обусловленной ГПОД, характерно ее появление в горизонтальном положении, купирование боли в вертикальном положении и после приема щелочей, наличие выраженной изжоги, возникающей после еды, отсутствие ишемических изменений на ЭКГ. Однако не следует забывать о том, что возможно сочетание ИБС и ГПОД, и что ГПОД может вызывать обострение ИБС.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь.
3. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, глюкозы, креатинина, мочевины, натрия, калия, хлоридов, железа.
4. ЭКГ.
5. Рентгеноскопия желудка и пищевода в вертикальном и горизонтальном положении.
6. **Фиброэзофагогастродуоденоскопия.**

ЯЗВЫ ПИЩЕВОДА

Язва пищевода — изъязвление слизистой оболочки пищевода. Заболевание впервые описано Квинке в 1879 г., чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Язвы локализуются преимущественно в нижней трети пищевода.

Этиология и патогенез

Различают истинные (**пептические**) и симптоматические язвы пищевода.

Истинные язвы пищевода — это пептические язвы, возникающие у лиц, страдающих грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточностью кардии и **гастроэзофагеальной** рефлюксной болезнью.

В механизме развития истинных (**пептических**) язв играют роль следующие факторы:

- воздействие агрессивных факторов желудочного сока — соляной кислоты и пепсина;
- дисфункция центральной нервной системы и дисбаланс продукции **гастроинтестинальных** гормонов;
- **гетеротопия** слизистой оболочки желудка и, следовательно, цилиндрического эпителия в пищевод.

Симптоматическими называются язвы, при которых отсутствуют грыжа пищеводного отверстия **диафрагмы**, недостаточность кардии и **гастроэзофагеальный** рефлюкс (В. М. Нечаев, 1997).

Этиологические варианты симптоматических язв:

1. Застойные **эзофагеальные** язвы — возникают при доброкачественных и злокачественных опухолях пищевода, его стенозах и дивертикулах.
2. Вирусные эзофагеальные язвы — наблюдаются у наркоманов, гомосексуалистов и лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита. В **биоптатах** из краев этих язв выделяются вирус гриппа, **цитомегаловирус**, ВИЧ.
3. Стрессовые эзофагеальные язвы — возникают при обширных ожогах кожи, заболеваниях центральной нервной системы.
4. Лекарственные эзофагеальные язвы — возникают на фоне лечения нестероидными противовоспалительными средствами, **цитостатиками**, калия хлоридом, некоторыми антибиотиками (**доксциклином**, **клиндамицином**). Эти язвы обусловлены токсическим воздействием этих лекарств на слизистую оболочку пищевода.
5. **Декубитальные** эзофагеальные язвы — возникают у тяжелых больных, которым установлен постоянный желудочный зонд.
6. Эзофагеальные язвы при синдромах **Шегрена** и **Бехчета**.

Клиническая картина

1. *Загрудинная боль* — важнейший симптом язвы пищевода. Как правило, возникает во время еды. При расположении язвы непосредственно в кардии или **субкардии** боль ощущается высоко в **эпигастрии** или в области мечевидного отростка.
2. *Дисфагия* — ощущение затруднения прохождения пищи по пищеводу, обусловлена воспалительным отеком слизистой оболочки **пищевода** и его дискинезией. В некоторых случаях дисфагия обусловлена развитием язвенного стеноза пищевода; в этом случае присоединяется **срыгивание** пищеводным содержимым.
3. *Изжога* — обусловлена **гастроэзофагеальным рефлюксом**, может быть резко выражена и вынуждает больных часто принимать соду.
4. *Рвота* — нередкий симптом язвы пищевода, может сопровождаться появлением крови в рвотных массах. Рвота приносит облегчение, уменьшает изжогу и боль.
5. При выраженном клиническом течении язвы пищевода у больного наблюдается *снижение массы тела*.

Инструментальные данные

Эзофагоскопия

В. М. Нечаев (1997) описывает три формы **эзофагеальных** язв.

1. Очаговая язва — небольшое изъязвление (диаметром 0.3-1 см) с четкими, ровными, не возвышающимися краями. Перистальтика сохранена, ригидность стенок отсутствует.
2. Углубленная язва — размеры более крупные (диаметр 0.5-3 см) с четкими ровными краями, возвышающимися над окружающей тканью, перистальтика сохранена.
3. **Плоскоинфильтративная** язва — в виде плоского инфильтрата диаметром 0.3-3 см с четкими границами, **гиперемизированными** краями, покрыта фибрином.

Для дифференциальной диагностики с раком пищевода при всех язвах необходима биопсия слизистой оболочки пищевода с последующим гистологическим исследованием.

Рентгеноскопия пищевода

Основной рентгенологический признак язвы пищевода — «ниша» (т.е. округлый или треугольный выступ на контуре тени пищевода), при этом часто имеется конвергенция складок слизистой оболочки пищевода по направлению к язве. Косвенным признаком язвы является стойкое контрастное пятно на внутренней поверхности пищевода после прохождения по нему бариевой взвеси.

Суточная интраэзофагеальная рН-метрия

Этот метод позволяет доказать наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности **кардии**, **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни** (см. соответствующую главу).

Вирусологическое исследование биоптата

Проводится для доказательства вирусной этиологии язвы пищевода. При этом используются цепная полимеразная реакция, реакция ДНК-гибридизации *in situ*.

Осложнения

Стеноз пищевода — проявляется резко выраженной дисфагией, усилением **загрудинных** болей, резко выраженным похуданием. При рентгеноскопии пищевода отмечается резко выраженное нарушение пассажа бария по пищеводу или даже прекращение перехода бария в желудок. Определяется также **супрастенотическое** расширение пищевода.

Перфорация пищевода — является грозным осложнением, требующим оказания неотложной помощи. Наиболее часто язва пищевода перфорирует в средостение. При этом внезапно появляются жестокие боли за грудиной, **иррадиирующие** в спину, резко усиливающиеся при глотании, а также рвота алой кровью. Появляются резко выраженная **одышка**, тахикардия, артериальное давление быстро падает, развивается коллапс. При пальпации грудной клетки иногда определяется подкожная эмфизема.

Возможна перфорация язвы пищевода в левую плевральную полость. Это сопровождается резким усилением загрудинных болей, **дисфагии**, одышкой, цианозом, развитием пневмоторакса или **экссудативного** плеврита. Г. И. Лукомский (1957) описал перфорацию язвы пищевода в аорту. В этом случае больной быстро умирает от тяжелого геморрагического шока.

Острое кровотечение — внезапно появляется рвота алой кровью, быстро падает артериальное давление, больной покрывается холодным потом, отмечается тахикардия. При массивном кровотечении возможен летальный исход.

Хроническое кровотечение — проявляется положительной реакцией **Греггерсена** (определение скрытой крови в кале) и развитием железодефицитной анемии (см. соответствующую главу).

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь.
3. Эзофагоскопия с биопсией слизистой оболочки пищевода (после предварительной ЭКГ), **гастродуоденоскопия**.
4. Рентгеноскопия пищевода.
5. Суточное **внутрипищеводное рН-мониторирование**.
6. **Эзофагоманометрия**.

ПИЩЕВОД БАРРЕТА

Пищевод Баррета — приобретенное состояние, являющееся одним из осложнений гастроэзофагеальной или **дуоденогастроэзофагеальной рефлюксной** болезни, развивающееся в результате замещения разрушенного многослойного плоскоклеточного эпителия нижней части пищевода цилиндрическим эпителием, в связи с чем возникает предрасположенность к развитию **аденокарциномы** пищевода или кардии (Б. Д. Старостин, 1997).

Заболевание впервые описал британский хирург Баррет в 1950 г.

Пищевод Баррета регистрируется у 8-10% взрослых людей (Phillips, 1991).

Этиология

Основными причинами развития пищевода Баррета являются **гастроэзофагеальная** или **дуоденогастроэзофагеальная** рефлюксная болезнь и **диафрагмальная** грыжа. Предрасполагающие факторы и причины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) указаны в соответствующей главе.

Патогенез

Патогенез пищевода Баррета Б. Д. Старостин (1997) рассматривает следующим образом.

В результате длительно существующей ГЭРБ происходит разрушение нормального многослойного плоскоклеточного эпителия слизистой оболочки пищевода под действием агрессивных факторов желудочного сока (соляной кислоты, **пепсина**), желчных кислот, панкреатического фермента трипсина. **Конъюгированные** желчные кислоты вызывают повреждения слизистой оболочки пищевода при pH 2.0-3.0, **неконъюгированные** желчные кислоты и трипсин — при pH 7.0.

Разрушенный нормальный многослойный эпителий пищевода замещается цилиндрическим эпителием, который более резистентен к соляной кислоте, пепсину и дуоденальному содержимому. Первоисточником для специализированного цилиндрического эпителия Баррета являются **мультипотентные** стволовые клетки, расположенные в железах пищевода. Они мигрируют на обнаженную поверхность пищевода, замещают многослойный **сквамозный** эпителий и затем эти незрелые клетки трансформируются (дифференцируются) в цилиндрический эпителий.

В дальнейшем могут **развиться** явления **дисплазии** цилиндрического эпителия и начаться неопластическая прогрессия, которая связана с тремя типами нарушений клеточного цикла: мобилизация клеток из **G₀** в **G₁-фазу**; потеря контроля перехода **G₁-фазы** в **S-фазу**; накопление клеток в **G₂-фазе**. Важным этапом **неопластичес-**

ческой профессии является утрата регуляции перехода **G₁-фазы** в S-фазу.

Этот процесс регулирует **супрессорный** ген P53, расположенный на коротком плече хромосомы 17. Утрата нормального функционирования гена P53 способствует развитию хромосомных мутаций, **дисплазии** эпителия и опухолевой прогрессии. Нарушение функции гена P53 обнаружено в **аденокарциномах**, возникших в пищеводе **Баррета**, в участках дисплазии цилиндрического эпителия и даже в **метаплазированном** цилиндрическом эпителии без признаков дисплазии.

Клиническая картина

Установлено, что замена многослойного эпителия пищевода цилиндрическим не вызывает каких-либо специфических симптомов. Цилиндрический эпителий является менее чувствительным к боли, чем природный **сквамозный** эпителий пищевода. Поэтому более 25% пациентов с пищеводом Баррета не имеют симптомов **гастроэзофагеальной** рефлюксной болезни (ГЭРБ), а у остальных больных симптоматика ГЭРБ выражена слабо.

Патогномоничных симптомов для пищевода Баррета не существует; клиника болезни соответствует ГЭРБ (*см. соответствующую главу*). Однако следует помнить, что длительный анамнез ГЭРБ и возраст больных коррелируют с наличием метаплазии при пищеводе Баррета.

Инструментальные и лабораторные данные

Рентгеноскопия пищевода и желудка

Наиболее характерными рентгенологическими признаками пищевода Баррета являются:

- язва Баррета (она может быть поверхностной или **пенетрирующей**);
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 80-90% больных;
- сетчатый рисунок слизистой оболочки пищевода.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия

ФГДС — основной метод диагностики пищевода Баррета. Цилиндрический эпителий (эпителий Баррета) при ФГДС имеет вид вельветоподобной (бархатной) слизистой оболочки красного цвета, которая **дистально** незаметно переходит в обычную слизистую оболочку проксимального отдела желудка, а проксимально — в плоскоклеточный эпителий пищевода розового цвета. У 90% пациентов определяется также **диафрагмальная** грыжа и у всех — явления **эзофагита** разной степени выраженности.

Для подтверждения диагноза пищевода Баррета производится гистологическое исследование **биоптатов** слизистой оболочки пищевода. О пищеводе Баррета можно утверждать, если хотя бы в

одном из множественных биоптатов обнаруживается цилиндрический эпителий, независимо от протяженности его расположения. **Биоптаты** необходимо брать из четырех квадрантов, начиная в **гастроэзофагеальном** соединении и проксимально каждые 1-2 см.

Специализированный цилиндрический эпителий имеет ворсинчатую поверхность и крипты, выстланные **слизесекретирующими** призматическими и бокаловидными клетками. Бокаловидные клетки содержат кислый муцин (смесь **сиаломуцинов** и **сульфомуцинов**). Призматические клетки расположены между бокаловидными и напоминают **колоноциты**. Обнаруживаются также **энтероэндокринные** клетки, вырабатывающие **глюкагон**, холецистокинин, секретин, **нейротензин**, серотонин, пенкреатический полипептид, **соматостатин**).

Иммуногистохимическое исследование выявляет в измененной слизистой оболочке при пищеводе Баррета **сукрауизомальтазу** — специфический маркер эпителия Баррета.

Хромозофагоскопия

Хромозофагоскопия основана на том, что осмотр пищевода производят после предварительного введения в пищевод **толуидинового** синего, индиго кармина или **метиленового** синего. Эти красители окрашивают **метаплазированную** слизистую оболочку и оставляют неокрашенными нормальные участки слизистой оболочки пищевода.

Эзофагоманометрия и 24-часовое рН-мониторирование

Эзофагоманометрия выявляет снижение давления в области нижнего пищеводного сфинктера. 24-часовое **внутрипищеводное рН-мониторирование** выявляет пролонгированное снижение **внутрипищеводного рН**.

Радиоизотопное исследование

Для подтверждения диагноза производится радиоизотопное сканирование с **технецием-99** т. Степень накопления изотопа коррелирует с распространенностью цилиндрического эпителия.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. БАК: содержание общего белка и его фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, глюкозы, железа (при развитии анемии).
3. Анализ кала на скрытую кровь.
4. ФЭГДС с множественной биопсией слизистой оболочки пищевода.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДКА

Функциональное расстройство желудка — нарушение двигательной и/или секреторной функции, протекающее с явлениями желудочной диспепсии и болевым синдромом без признаков анатомических изменений (А. В. Фролькис, 1991).

Однако Л. П. Мягкова (1995) считает, что при морфологическом исследовании слизистой оболочки желудка могут выявляться (особенно гистохимическим или электронно-микроскопическим методом) обратимые изменения.

К функциональным расстройствам желудка относятся функциональная (неязвенная) диспепсия, аэрофагия, привычная рвота, пилороспазм.

Этиология и патогенез

1. Психоэмоциональные стрессовые ситуации (острые и хронические).
2. Алиментарные нарушения: нерегулярный прием пищи, смена режима питания, переедание, злоупотребление углеводами, грубой растительной клетчаткой, острыми и раздражающими слизистую оболочку желудка продуктами.
3. Пищевая аллергия.
4. Курение, злоупотребление алкоголем.
5. Экзогенные факторы — высокая температура **воздуха**, высокое атмосферное давление, вибрация, ионизирующее излучение, ожоги, **гастротропные** лекарственные препараты (НПВС, **глюкокортикоиды** и др.).
6. Заболевания других органов и систем (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, кроветворной), а также заболевания органов системы пищеварения (печени, **желчевыводящих** путей, поджелудочной железы, кишечника).

Указанные этиологические факторы вызывают нарушения моторной и секреторной функции желудка, желудочного кровотока. Определенную патогенетическую роль могут играть нарушения функции **гастроинтестинальной** эндокринной системы (см. гл. «Хронический **гастрит**»).

Функциональная неязвенная диспепсия

Функциональная (неязвенная) диспепсия — симптомокомплекс, включающий боли или ощущение дискомфорта, чувство переполнения в **эпигастральной** области (связанные или не связанные с приемом пищи, физическими упражнениями), раннее насыщение, вздутие живота, тошноту, рвоту, изжогу или **срыгива-**

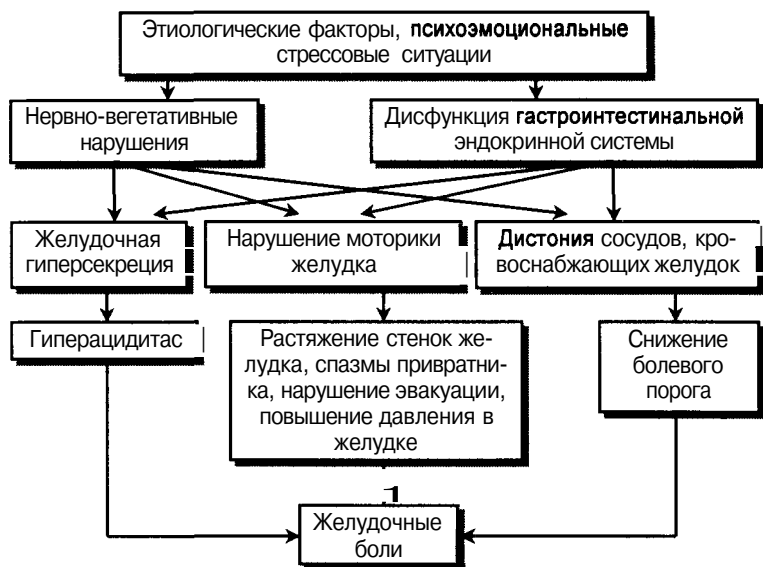


Рис. 2. Патогенез функциональной (неязвенной) диспепсии.

ние, непереносимость жирной пищи, но при этом тщательное обследование пациента не выявляет какого-либо органического поражения (язвенной болезни, хронического гастрита, дуоденита, рака желудка, рефлюкс-эзофита (Tytgar, 1992). Если указанные клинические симптомы функциональной диспепсии продолжают свыше 3 месяцев, она обозначается хронической.

Патогенез неязвенной диспепсии представлен на рис. 2.

Функциональная диспепсия является наиболее частым поводом обращения пациентов в поликлинику. Примерно 25-30% населения как минимум один раз в год жалуются на диспептические явления, при этом только у $1/3$ обратившихся обнаруживается органическое заболевание желудка, а у $2/3$ — функциональная неязвенная диспепсия.

Различают следующие варианты функциональной (неязвенной) диспепсии:

- рефлюксopodobный;
- язвенноподобный;
- дискинетический (моторного типа);
- неспецифический.

Основная клиническая симптоматика функциональной (неязвенной) диспепсии в зависимости от варианта представлена в табл. 5.

При неспецифическом варианте функциональной диспепсии симптоматика может быть многогранной, разнообразной, иногда

Табл. 5. Классификация и симптоматика функциональной (неязвенной) диспепсии

Функциональная (неязвенная) диспепсия	Основные симптомы
Рефлюксного типа	Изжога, эпигастральные боли, ретростеральное жжение, отрыжка кислым, усиление болей после приема пищи, наклонов, в положении лежа на спине, из-за стресса
Язвенного типа	Боли на голодный желудок, пробуждение ночью из-за бзлей в желудке, эпизодические боли в эпигастральной области, исчезновение боли после приема пищи или антацидных препаратов
Моторного типа	Чувство тяжести и переполненности после приема пищи, быстрое чувство насыщения, отрыжка, метеоризм, дурнота, изредка длительная рвота

сочетает симптомы разных вариантов и ее трудно отнести к какому-либо одному из трех типов.

Клиника функциональной (неязвенной) диспепсии сопровождается также многочисленными невротическими проявлениями: слабостью, головными болями, **кардиалгиями**, раздражительностью, нарушением сна, психоэмоциональной лабильностью, неустойчивым настроением. Нередко обнаруживаются проявления депрессии разной степени выраженности, «чувство комка» в горле.

В табл. 6 представлена дифференциальная диагностика функциональной (неязвенной) диспепсии и язвенной болезни.

Следует также обязательно учитывать, что нередко под маской неязвенной диспепсии скрывается абдоминальный вариант «маскированной», «скрытой» депрессии, которая сейчас значительно чаще распространена, чем прежде. У 10% больных, обращающихся к врачам-терапевтам, отмечаются депрессивные состояния, в том числе у 6% — маскированная депрессия.

А. В. Фролькис (1991) приводит следующие диагностические критерии эндогенной, маскированной депрессии:

- *психопатологические критерии*: витальная депрессия — беспричинная **угнетенность**, невозможность как прежде радоваться жизни, нежелание общаться и затруднение в общении с окружающими, отсутствие прежней энергии, трудность принятия решений, **усталость**, чувство физической неполноценности, тревоги, псевдофобии, ипохондрия;
- *психосоматические критерии*: боли, парестезии в **эпигастрии**, боли по ходу кишечника меняющегося характера и интенсивности, не связанные с приемом пищи, запоры, реже — поносы; множество жалоб, не укладывающихся в критерии какого-либо заболевания, бессонница, расстройство менструаций, потенции, неэффективность обычной терапии;

Табл. 6. Дифференциальная диагностика функциональной (неязвенной) диспепсии и язвенной болезни
(А. В. Фролькис, 1991, с измен.)

Признаки	Функциональная (неязвенная) диспепсия	Язвенная болезнь
Суточный ритм болей	Не характерен (боли в любое время суток)	Характерен
Сезонность боли	Отсутствует	Характерна
Многогодинный ритм болей	Отсутствует	Характерен
Прогрессирующее течение болезни	Не характерно	Характерно
Длительность болезни	Чаще 1-3 года	Часто свыше 4-5 лет
Начало болезни	Часто еще в детском и юношеском возрасте	Чаще у взрослых молодых людей
Облегчение болей после еды	Не характерно	Характерно при дуоденальной язве
Ночные боли	Не характерны	Характерны при дуоденальной язве
Связь болей с психозмо- циональными факторами	Характерна	Встречается
Тошнота	Встречается часто	Редко
Стул	Чаще нормальный	Чаще запоры
Похудание	Не характерно	Чаще умеренное
Симптом локальной пальпаторной болезненности	Не характерен	Характерен
Сопутствующие невротические проявления	Характерны	Встречаются, но не закономерно и не столь значительно выражены, как при неязвенной диспепсии
Данные рентгенологического исследования	Выявляется моторно- эвакуаторная дискинезия желудка	Выявляется язвенная «ниша», перидуоденит , перигастрит
ФЭГДС	Норма или повышение тонуса желудка, выражен сосудистый рисунок, отчетливые складки	Язва, послеязвенный рубец, гастрит

- *критерии течения*: спонтанность и периодичность (сезонность) обострения болезни, суточные колебания симптоматики — ухудшение в предутренние и особенно утренние часы, улучшение в вечернее время;
- *психофармакологические критерии*: эффективность лечения антидепрессантами; иногда окончательный диагноз эндогенной депрессии возможно выставить только после успешного лечения этими препаратами;
- *конституционально-генетическая предрасположенность*: отягощенная психопатическая наследственность.

Для уверенной дифференциальной диагностики функциональной (неязвенной) диспепсии необходимо проводить тщательное **лабораторно-инструментальное** обследование больного. Для исключения хронического гастрита необходима биопсия слизистой оболочки желудка.

Аэрофагия

Аэрофагия — функциональное расстройство желудка, характеризующееся заглатыванием воздуха.

В норме вне глотания верхний пищеводный сфинктер закрыт. Во время еды он открывается, и вместе с пищей всегда заглатывается определенное количество воздуха (к каждому глотком около 2-3 см³ воздуха). В связи с этим в желудке имеется в норме до 200 мл воздуха («воздушный», «газовый» пузырь), который затем поступает в кишечник и там всасывается.

У здорового человека газ содержится главным образом в желудке и толстой кишке. В кишечнике содержится в среднем 199±30 см³ газа. Около 70% газа, содержащегося в **желудочнокишечном** тракте, составляет заглатываемый воздух, остальное количество газа образуется кишечными бактериями и при нейтрализации пищеварительных соков бикарбонатами.

При **аэрофагии** количество воздуха в желудке и кишечнике значительно увеличивается, поскольку воздух заглатывается как во время еды, так и вне приема пищи.

Причины аэрофагии следующие:

- психогенные факторы, психоэмоциональные стрессовые ситуации; в этом случае **аэрофагия** возникает как реакция на различные нервные потрясения, страх, горе и т.д. Часто аэрофагия является проявлением истерии;
- заболевания дыхательных путей, затрудняющие носовое дыхание;
- торопливая быстрая еда, громкое чавканье во время еды;
- гиперсаливация (во время курения, сосания леденцов, жевания жевательной резинки);
- органические или функциональные болезни, сопровождающиеся чувством давления и переполненности в **эпигастрии** (например, хронический гастрит с секреторной недостаточностью);
- заболевания или операции, нарушающие функцию кардии (**диафрагмальная** грыжа и др.).

Основные клинические проявления аэрофагии следующие:

- громкая отрыжка воздухом, особенно при нервном расстройстве, возбуждении. Нередко отрыжка беспокоит больных независимо от приема пищи, порой непроизвольно;
- ощущение полноты, давления, вздутия в эпигастрии вскоре после еды; эти субъективные проявления обусловлены растя-

жением желудка воздухом и пищей и уменьшаются после отрыжки воздухом;

- сердцебиения, перебои, чувство нехватки воздуха, одышка, боли или ощущение жжения в области сердца после еды, уменьшающиеся после отрыжки воздухом. Боли в области сердца, обусловленные аэрофагией, получили название псевдоангинозного синдрома и требуют дифференциальной диагностики со стенокардией;
- частая икота;
- вздутие живота, особенно в верхнем отделе;
- «высокий» тимпанит в левом подреберье (при перкуссии левого подреберья определяется тимпанический звук, зона которого распространяется высоко кверху до IV межреберья, что затрудняет даже определение левой границы сердца).

При рентгенологическом исследовании определяется высокое стояние диафрагмы (преимущественно левого купола), виден большой газовый пузырь желудка, в левом изгибе ободочной кишки выявляется большое количество газа.

Клиническую симптоматику **аэрофагии** следует дифференцировать с ИБС, **диафрагмальной** грыжей, раком желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника, язвенной болезнью желудка, стенозом привратника, дискинезией кишечника и **желчевыводящих** путей. С этой целью для дифференциальной диагностики применяются ЭКГ, ФЭГДС, УЗИ органов брюшной полости.

Аэрофагия способствует растягиванию нижнего пищеводного сфинктера, его ослаблению и развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Дифференциальная диагностика аэрофагических псевдоангинозных болей и стенокардии представлена в табл. 7.

Аэрофагию необходимо дифференцировать также с *психогенным увеличением живота* (синдром **Альвареца**). Этот синдром развивается обычно у нервных, истеричных женщин, иногда это симулирует беременность («ложная **беременность**»). Психогенное увеличение живота обусловлено сокращением мышц задней брюшной стенки и резким расслаблением — передней. Образуется чрезмерный поясничный лордоз, сокращается диафрагма, содержимое брюшной полости смещается вперед и книзу. Дыхание становится поверхностным, учащенным. Увеличение живота обычно развивается медленно и наиболее выражено в послеобеденное время, во время сна живот может принимать обычную форму.

При аэрофагии в отличие от синдрома Альвареца не наблюдается такого резкого увеличения живота. При синдроме Альвареца не характерна громкая отрыжка воздухом. Следует также учесть, что психогенное увеличение живота исчезает ночью во время сна, причем это не связано с дефекацией или **отхождением** газов.

Табл. 7. Дифференциальная диагностика **аэрофагических** псевдоангинозных болей и стенокардии
(А. В. Фролькис, 1991, с измен.)

Признаки	Аэрофагическая псевдоангинозная боль	Стенокардия
Пол больных	Чаще болеют женщины	Чаще болеют мужчины
Возраст	Чаще молодой	Чаще пожилой
Локализация	В области верхушки сердца или кнаружи от среднеключичной линии	За грудиной
Иррадиация	Не характерна	В левую руку, лопатку, ключицу
Связь с приемом пищи	Появляется через 10-15 мин после еды, не зависит от количества и качества пищи	Может появиться после обильной еды, чаще при последующей физической нагрузке
Связь с ходьбой	Не характерна	Характерна
Облегчение после отрыжки воздухом	Характерно	Не характерно
Облегчение после приема нитроглицерина	Не характерно	Характерно
Продолжительность ЭКГ	Может длиться часами Норма	Не более 15-20 мин Могут быть ишемические изменения

Привычная рвота

Привычная рвота возникает при истерии, неврастении и обусловлена нервно-рефлекторными нарушениями моторной функции желудка на вид, запах, вкус определенной пищи. Она усиливается при волнительных ситуациях и чаще наблюдается у молодых женщин.

Привычная рвота характеризуется следующими особенностями:

- имеет длительный срок существования (может появиться еще в детстве или юношестве);
- появляется в начале еды или сразу после завершения приема пищи без предварительной тошноты;
- возникает легко, без **натуживания** (привычно);
- может быть самостоятельно подавлена;
- очень редко бывает в общественных местах;
- сравнительно мало беспокоит самого больного;
- как правило, однократная.

Привычную рвоту необходимо дифференцировать с язвенной болезнью; раком желудка; рвотой, возникающей вследствие органических заболеваний нервной системы, **заболеваний**, сопровождающихся синдромом интоксикации. Для этого проводится соответствующее обследование и ФЭГДС.

Пилороспазм

Пилороспазм — спастическое сокращение привратника, наблюдается у лиц, страдающих невротами. При этом появляется интенсивная боль в подложечной области, обильная рвота кислым содержимым желудка, при пальпации живота определяется боль в **эпигастрии** справа, иногда удается **пропальпировать** спастически сокращенный привратник. При рентгеноскопии желудка определяется замедление эвакуации контраста из желудка, можно видеть спастические сокращения привратника. Диагноз подтверждается при **фиброгастроскопии**.

Лабораторные и инструментальные данные

1. Общий анализ крови, мочи, кала: в норме.
2. БАК: без отклонений от нормы.
3. Исследование секреторной функции желудка: довольно часто обнаруживает желудочную гиперсекрецию и повышение уровня свободной соляной кислоты.
4. ФЭГДС: слизистая оболочка желудка в норме, иногда определяется большая выраженность складок, чем обычно, выражен сосудистый рисунок, повышен тонус желудка, иногда снижение тонуса.
5. Рентгеноскопия желудка: выявляет нарушения моторной функции желудка.
6. Биопсия слизистой оболочки желудка: без отклонений от нормы.
7. УЗИ желудка: с помощью специальных методик выявляется нарушение **эвакуаторной** функции желудка.
8. **Электрогастрография**: выявляет нарушение тонуса и моторики желудка.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, калия, кальция, натрия, хлоридов, глюкозы.
3. ЭКГ.
4. ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка (по показаниям).
5. Рентгеноскопия желудка.
6. УЗИ органов брюшной полости.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Хронический гастрит — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, характеризующееся ее клеточной инфильтрацией, нарушением физиологической регенерации и вследствие этого атрофией железистого эпителия (при прогрессирующем течении), кишечной метаплазией, расстройством секреторной, моторной и инкреторной функций желудка (П. Я. Григорьев, А. В. Вдовенко, 1998).

Заболевание широко распространено, встречается более чем у половины всего взрослого населения, но только 10-15% лиц, имеющих хронический гастрит, обращаются к врачу. На долю хронического гастрита приходится 85% всех заболеваний желудка.

Этиология

Хеликобактерная инфекция

Хеликобактерная инфекция — самая частая причина хронического гастрита. Согласно П. Я. Григорьеву (1998), **хеликобактерии** являются причиной гастритов в 95% случаев.

В 1983 г. Б. Маршалл и Д. Уоррен выделили из биоптата слизистой оболочки желудка больного с **антральным** гастритом микроорганизм, получивший название *Helicobacter pylori*. Хеликобактерии — **микроаэрофильные, грамотрицательные** бактерии, имеющие изогнутую **S-образную** или слегка спиралевидную форму. Толщина бактерий 0.5-1.0 мкм, длина 2.5-3.5 мкм. Бактериальная клетка покрыта гладкой оболочкой, один из полюсов имеет от 2 до 6 мономерных жгутиков. В настоящее время известны 9 видов хеликобактерии. Установлено, что хеликобактерии продуцируют ряд ферментов: **уреазу**, щелочную **фосфатазу**, глюкофосфатазу, **протеазу**, **муциназу**, фосфолипазу, **супероксиддисмутазу**, а также гемолизин, **вакуолизирующий цитотоксин**, белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты, и **белки-адгезины**.

Благодаря своему строению и продуцированию вышеперечисленных веществ, хеликобактерии способны преодолевать защитные барьеры в полости желудка, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизировать слизистую оболочку желудка, повреждать ее и вызывать развитие хронического гастрита.

Естественной средой обитания для хеликобактерии является слизь желудка, кроме того, они часто находятся глубоко в желудочных ямках, концентрируясь в межклеточных соединениях. Хеликобактерии **адгезируются** также на клетках слизистой оболочки желудка.

Благодаря жгутикам бактерии передвигаются **штопорообразными** движениями и контактируют с желудочным эпителием.

Наиболее благоприятными условиями для существования **хеликобактерий** являются температура 37-42°C и pH желудочного содержимого 4-6, но бактерии могут выживать и в среде с pH 2.

Уменьшению колонизации **хеликобактерий** способствуют два обстоятельства: распространенная атрофия желудочных желез с метаплазией желудочного эпителия по кишечному типу и гипохлоргидрия.

В настоящее время роль хеликобактерий в развитии хронического гастрита считается доказанной, хронический гастрит, обусловленный **хеликобактериями**, называется **хеликобактерным** или ассоциированным с **хеликобактерной** инфекцией. Он составляет около 80% всех видов хронического гастрита.

Согласно П. Я. Григорьеву и А. В. Яковенко (1998), *H. pylori* в 95% случаев вызывают **антральный** гастрит, в 56% — **пангастрит**.

Установлена почти 100% взаимосвязь между хеликобактерной инфекцией, хроническими гастритами и **пептическими** язвами (Rauws, Tytgat, 1989).

Хеликобактерная инфекция весьма широко распространена среди населения. Она чаще выявляется в старшей возрастной группе, а в 60-летнем возрасте может быть инфицировано более половины населения развитых стран (Dooley, Cohen, Fitzgibbons, 1989). В развивающихся странах инфекция распространяется в значительно большей степени, а возраст, с которого начинается инфицирование, гораздо меньше.

Согласно данным первооткрывателя хеликобактерий Маршалла (1994), в развитых странах *H. pylori* обнаруживается у 20% лиц старше 40 лет и у 50% — старше 60 лет.

В настоящее время установлено, что источником инфекции является человек — больной или бактерионоситель (Mitchell, 1989). Хеликобактерий могут обнаруживаться в слюне, испражнениях, зубном налете (Oderda, Vaira, Dell'Olio и соавт., 1989). Передача хеликобактерной инфекции происходит орально-оральным, а также **фекально-оральным** путем (Marshall, 1985; Morris, 1987; А. С. Логинов и соавт., 1993). Орально-оральное заражение возможно также при зондировании желудка и **фиброгастроскопии**, если при стерилизации эндоскопов и зондов применяются несовершенные методы обеззараживания. В неблагоприятных условиях хеликобактерий приобретают **кокковидную** форму, находятся в состоянии покоя и утрачивают способность репродуцироваться в результате снижения активности ферментов. Однако, попав в благоприятные условия, хеликобактерий вновь становятся активными.

Хронический **хеликобактерный** гастрит локализуется вначале в антральной области, затем по мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются тело желудка или весь желудок (пангастрит).

Патогенез хронического **хеликобактерного** гастрита изложен далее.

Аутоиммунный фактор

Приблизительно в 15-18% случаев хронический гастрит обусловлен развитием аутоиммунных процессов — образованием аутоантител к париетальным (**обкладочным**) клеткам слизистой оболочки желудка, вырабатывающим соляную кислоту и внутренний фактор **Касла** — **гастромукопротеин**.

Аутоиммунный гастрит локализуется в **фундальном** отделе желудка и его теле, в этих областях сосредоточены париетальные клетки.

Дуоденогастральный рефлюкс

Частой причиной хронического гастрита является **дуоденогастральный рефлюкс**. Он обусловлен недостаточностью **замыкательной** функции привратника, хроническим **дуоденостазом** и связанной с ним **гипертензией** в **12-перстной** кишке.

При **дуоденогастральном рефлюксе** в желудок забрасывается дуоденальный и панкреатический сок, смешанный с желчью, что приводит к разрушению слизистого барьера (в первую очередь, в **антральном** отделе желудка) и формированию **рефлюкс-гастрита**. Нередко такой гастрит развивается как следствие резекции желудка и реконструктивных операций на желудке.

Лечение **гастротропными** лекарственными средствами

В ряде случаев хронический гастрит развивается на фоне лечения (особенно при длительном приеме внутрь) лекарственными препаратами, оказывающими повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и разрушающими защитный слизистый барьер. К этим препаратам относятся **салицилаты** (в первую очередь ацетилсалициловая кислота); **НПВС** (**индометацин**, **бутадиион** и др.); калия хлорид; резерпин и препараты, его содержащие; противотуберкулезные средства и др.

Пищевая аллергия

Пищевая аллергия часто связана с патологией **желудочно-кишечного** тракта, в частности с хроническим гастритом (А. М. **Ногаллер**, О. В. Авдеева, 1991). У больных пищевой аллергией нередко находят воспалительные изменения слизистой оболочки желудка, увеличение количества плазматических **клеток**, синтезирующих иммуноглобулины Е, G, М. В **биоптатах** слизистой оболочки желудка обнаруживаются **эозинофильная** инфильтрация, тучные клетки.

Хронический гастрит может развиваться при пищевой аллергии на молочные продукты, рыбу, яйца, шоколад и др. Роль пищевой аллергии в возникновении хронического гастрита доказывается исчезновением клинической и гистологической картины заболевания на фоне элиминации продукта — аллергена.

Алиментарный фактор

В последние годы после установления ведущей роли **хеликобактерий** в развитии хронического гастрита алиментарному фактору не придается такого существенного значения, как прежде. Однако клинические наблюдения свидетельствуют, что в развитии хронического гастрита могут иметь определенное значение следующие факторы:

- нарушение ритма питания (нерегулярное, торопливое питание с недостаточным пережевыванием пищи);
- употребление недоброкачественной пищи;
- злоупотребление очень острой пищей (перец, горчица, уксус, аджика и т.д.), особенно лицами, для которых подобное питание не является привычным. Установлено, что экстрактивные вещества значительно повышают продукцию желудочного сока и соляной кислоты, а при длительном, многолетнем их употреблении истощают функциональные возможности желудочных желез. Маринады, копчености, сильно зажаренные блюда при их частом употреблении могут вызывать хронический гастрит. В экспериментах на собаках было показано, что систематическое скармливание им красного молотого перца вызывало у них вначале гастрит с **повышенной**, а затем — пониженной желудочной секрецией;
- злоупотребление очень горячей или очень холодной пищей также способствует развитию хронического гастрита.

Злоупотребление алкоголем

Алкоголь при частом длительном употреблении вызывает развитие вначале поверхностного, а в дальнейшем — **атрофического** гастрита. Особенно велика вероятность развития хронического гастрита при употреблении крепких напитков и суррогатов алкоголя.

Курение

Длительное многолетнее курение способствует развитию хронического гастрита (так называемый гастрит курильщиков).

Никотин и другие компоненты табачного дыма нарушают регенерацию желудочного эпителия, вначале повышают, затем снижают секреторную функцию желудка, повреждают защитный слизистый барьер.

Влияние профессиональных вредностей

Производственные факторы могут вызывать развитие профессионального токсического гастрита. Это может произойти при загллатывании вредных компонентов, содержащихся в воздухе: угольной, металлической, хлопковой и иных видов пыли, паров кислот, щелочей и других токсических и раздражающих слизистую оболочку желудка веществ.

Воздействие **эндогенных** факторов

К эндогенным факторам, вызывающим хронический гастрит, относятся:

- хронические инфекции (полости **рта**, носоглотки, неспецифические воспалительные заболевания органов дыхания, туберкулез и др.);
- заболевания эндокринной системы;
- нарушение обмена веществ (**ожирение**, подагра);
- дефицит железа в организме;
- заболевания, приводящие к тканевой гипоксии (легочная и сердечная недостаточность различного **генеза**);
- » аутоинтоксикация при хронической почечной недостаточности (выделение токсических продуктов азотистого метаболизма слизистой оболочкой **желудка**).

Среди эндогенных факторов наибольшее значение имеют хронические воспалительные заболевания органов брюшной полости в силу значительной их распространенности (хронические холециститы, панкреатиты, гепатиты, энтериты, колиты). Эти заболевания сопровождаются нервно-рефлекторными нарушениями **моторно-эвакуаторной** функции желудка, рефлюксом содержимого **12-перстной** кишки с желчными кислотами и ферментами поджелудочной железы, повреждающими слизистую оболочку желудка; рефлекторными нарушениями кровообращения в слизистой оболочке желудка; непосредственным переходом воспалительного процесса на желудок; интоксикационными и аллергическими воздействиями на слизистую оболочку желудка.

Актуальной причиной хронического гастрита являются также эндокринные заболевания.

При хронической **надпочечниковой** недостаточности наблюдаются снижение желудочной секреции и атрофия слизистой оболочки желудка; при диффузном токсическом зобе желудочная секреция вначале повышается, в дальнейшем развивается хронический гастрит со снижением секреторной функции; сахарный диабет часто сопровождается атрофией слизистой оболочки желудка; при гипотиреозе развивается хронический гастрит со сниженной секреторной функцией; при болезни **Иценко-Кушинга** и гиперпаратиреозе — с повышенной секреторной функцией.

Вероятно, при эндокринных заболеваниях вначале развиваются выраженные дистрофические изменения слизистой оболочки, нарушения ее секреторной функции, а в дальнейшем — воспаление.

Среди всех вышеназванных причин хронического гастрита наиболее значимыми и достоверными являются **хеликобактерная** инфекция и аутоиммунные факторы; соответственно этому выделяют **хеликобактерный** и аутоиммунный гастриты. Далее обсуждается патогенез именно этих вариантов гастрита.

Патогенез хеликобактерного гастрита

Хеликобактерии попадают в просвет желудка с загрязненной ими пищей, с проглатываемой слюной или с поверхности недостаточно продезинфицированных гастроскопа, желудочного зонда.

В желудке присутствует мочевины, она проникает из кровяного русла путем **пропотевания** через стенку капилляров. Под влиянием фермента **уреазы** хеликобактерии из мочевины образуется аммиак. Аммиак нейтрализует соляную кислоту желудочного сока и создают вокруг хеликобактерии локальную щелочную среду, что является весьма благоприятным для ее существования.

Кроме того, под влиянием фермента **муциназы**, выделяемой **хеликобактерией**, происходит разрушение белка муцина, содержащегося в желудочной слизи. Вследствие этого вокруг хеликобактерии формируется зона локального снижения вязкости желудочной слизи.

Благодаря окружению аммиака и локальной зоне слизи со сниженной вязкостью, а также спиралеобразной форме и высокой подвижности хеликобактерии из просвета желудка легко проникают в слой защитной слизи и **адгезируются** на **покровно-ямочном** эпителии **антрального** отдела желудка.

Часть хеликобактерии проникает в *lamina propria* через межэпителиальные промежутки.

Далее хеликобактерии проходят через слой защитной слизи и достигают слизистой оболочки, выстланной **слизеобразующими** эпителиальными клетками, а также эндокринными клетками, вырабатывающими **гастрин** и **соматостатин**.

Только на поверхности **слизеобразующих** клеток цилиндрического эпителия есть рецепторы для **адгезинов** хеликобактерии.

Различают 5 классов адгезинов хеликобактерии (Logan, 1996):

- Класс 1 — **Фимбриальный** гемагглютинин; Гемагглютинин, специфичный к **сиаловой** кислоте (20 кДа);
- Класс 2 — **Нефимбриальные гемагглютинины**: специфичные к сиаловой кислоте (60 кДа), неидентифицированные поверхностные гемагглютинины;
- Класс 3 — **Липидсвязывающие ганглиотетраозилцерамиды**;
- Класс 4 — **Сульфамуцинсвязывающие** (сульфатид, гепаран-сульфат);
- Класс 5 — **Адгезины**, взаимодействующие с антигенами эритроцитов группы крови O(I) (Lewis).

Адгезины хеликобактерии связываются рецепторами желудочного эпителия. Уже сама эта связь и расположение хеликобактерии на поверхности слизистой оболочки желудка оказывают повреждающее влияние на эпителиальные клетки, в них возникают дистрофические изменения, снижается их функциональная активность. Хеликобактерии интенсивно размножаются, **полностью**

заселяют (колонируют) слизистую оболочку **антрального** отдела желудка и вызывают ее воспаление и повреждение за счет следующих основных механизмов:

- **хеликобактерии** выделяют ферменты фосфолипазы, **протеазы**, **муциназу**, которые разрушают защитный слизистый барьер желудка;
- хеликобактерии с помощью фермента **уреазы** разлагают мочевину на аммиак и CO_2 , это ведет к резкому ощелачиванию мембран клеток желудочного эпителия, что нарушает **гомеостаз** клеток, вызывает их дистрофию и гибель и облегчает проникновение хеликобактерии вглубь слизистой оболочки;
- аммиак, образующийся под влиянием хеликобактерии, оказывает двойственное влияние на эндокринные клетки слизистой оболочки желудка: усиливается секреция **гастрина** и подавляется — **соматостатина**, что приводит к усилению секреции соляной кислоты и, естественно, к повышению кислотности желудочного сока. Последнее обстоятельство следует считать агрессивным фактором начальной стадии **хеликобактериоза**;
- хеликобактерии индуцируют продукцию и выделение медиаторов воспаления. В ответ на проникновение в слизистую оболочку желудка хеликобактерии первыми реагируют макрофаги и лейкоциты. Эти клетки устремляются в слизистую оболочку желудка и фагоцитируют хеликобактерии и, следовательно, их антигены. Далее активируются **Т-лимфоциты** хелперы (под влиянием **интерлейкина-1**, выделяемого макрофагами), которые обеспечивают **бласттрансформацию В-лимфоцитов** в плазматические клетки. Последние продуцируют антитела к хеликобактериям. **Macchia** и соавт. (1997) установили, что хеликобактерии вырабатывают белки теплового шока, которые инициируют **антителообразование**. В процессе фагоцитоза хеликобактерии и образования к ним антител выделяются различные **цитокины**, участвующие в развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Образующиеся антитела к хеликобактериям поступают не только в кровь, но и **подслизистый** слой желудка, где связываются с **хеликобактериями** и нейтрализуют их токсины и способствуют их гибели.

В слизистой оболочке желудка усилена продукция преимущественно **IgA-антител**, обладающих способностью предотвращать адгезию хеликобактерии, блокируя рецепторы, с помощью которых они фиксируются к эпителиальным клеткам. Таким образом, именно **IgA-антителам** принадлежит защитная роль при хеликобактерной инфекции. Однако при хроническом хеликобактерном гастрите защитная функция **антихеликобактерных** антител класса **IgA** явно недостаточна. Наряду с **IgA** образуются **IgG** и **IgM-антитела**, которые активируют комплемент и инициируют развитие **нейтрофильной** реакции;

- в ответ на взаимодействие **хеликобактерий** с желудочным эпителием последний продуцирует большое количество **интерлейкина-1** и **интерлейкина-8**. Этот процесс стимулируется эндотоксином хеликобактерий. **Интерлейкины-1** и **8** вызывают хемотаксис **нейтрофилов** и стимулируют образование ими свободных радикалов, вызывая повреждение желудочного эпителия. **Цитокины** вызывают также **дегрануляцию** тучных клеток, выделение из них гистамина, который резко повышает проницаемость сосудов и способствует поступлению в очаг воспаления нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов;
- полноценные **S-образные** формы хеликобактерий продуцируют **цитотоксины** — **вакуолизирующий** и **CaGA-токсин** («ассоциированный» белок), под влиянием которых слизистая оболочка желудка подвергается выраженным структурным изменениям. Степень повреждения слизистой оболочки желудка может быть весьма значительной — вплоть до образования эрозии или даже язвы. Этому способствует стимуляция **вакуолизирующим** токсином и **CaGA-токсином** продукции интерлейкина-8 — интенсивного медиатора воспалительных реакций. В самой язве хеликобактерий нет, так как в ней отсутствуют **адгезирующие** и эпителиальные клетки.

Если хеликобактерий не продуцируют вакуолизирующий цитотоксин, то эрозирования и язвообразования не происходит и процесс поражения слизистой оболочки желудка останавливается на стадии хронического гастрита.

Таким образом, **хеликобактерная** инфекция оказывает не только местное патогенное воздействие на слизистую оболочку желудка (**иммуновоспалительный** процесс с миграцией и инфильтрацией **иммунокомпетентных** клеток в очаг воспаления, их активацией, синтезов медиаторов воспаления и деструкции), но и вызывает системный специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ с развитием **антителозависимых** и **клеточноопосредованных** механизмов хронического гастрита. Хронический **хеликобактерный** гастрит вначале локализуется в **антральном** отделе (ранняя стадия). При длительном инфицировании и по мере **прогрессирования** заболевания воспалительный процесс из **антрального** отдела распространяется на тело желудка, начинают четко преобладать **атрофические** изменения слизистой оболочки желудка, развивается диффузный **атрофический пангастрит** (поздняя стадия заболевания).

В этой стадии хеликобактерий уже не обнаруживаются. Вероятно, это обусловлено тем, что по мере атрофии слизистой оболочки желудка развивается атрофия желез и трансформация желудочного эпителия в кишечный (метаплазия), который лишен рецепторов к **адгезинам хеликобактера**.

Длительное инфицирование **хеликобактериями** слизистой оболочки желудка вызывает перманентное повреждение желудочного

эпителия. Как ответная реакция на этот длительный повреждающий фактор резко усиливается пролиферация клеток желудочного эпителия, которая тоже становится перманентной (постоянной). Усиленно пролиферирующий эпителий подвергается полному созреванию, процессы пролиферации преобладают над процессами созревания (дифференциации) клеток.

Пролиферация усиливается за счет ослабления функции кейлонов (эти внутриклеточные гормоны тормозят деление **клеток**), а также вследствие повреждения **хеликобактериями** межклеточных контактов (Л. И. Аруин и соавт., 1993). Ослабление межклеточных контактов — общеизвестная причина стимуляции деления клеток.

При локализации **хеликобактерного** гастрита в **антральном** отделе (**антральный** гастрит) секреторная функция желудка повышена или нормальна. Повышение **кислото-** и **пепсиновыделительной** функции желудка при этом связано с сохранением главных желез (в области тела и дна желудка), а также с выключением механизма регуляции кислотообразующей функции пораженным **антральным** отделом (Ц. Г. Масевич, 1995). В норме при достижении концентрации водородных ионов $\text{pH} < 2$ в антральном отделе начинается торможение секреции **гастрина**, что соответственно снижает секреторную деятельность главных желез желудка. При антральном гастрите этот процесс регуляции нарушен, что приводит к продолжающейся гиперфункции главных желез желудка и гиперпродукции соляной кислоты и пепсина (рис. 3).

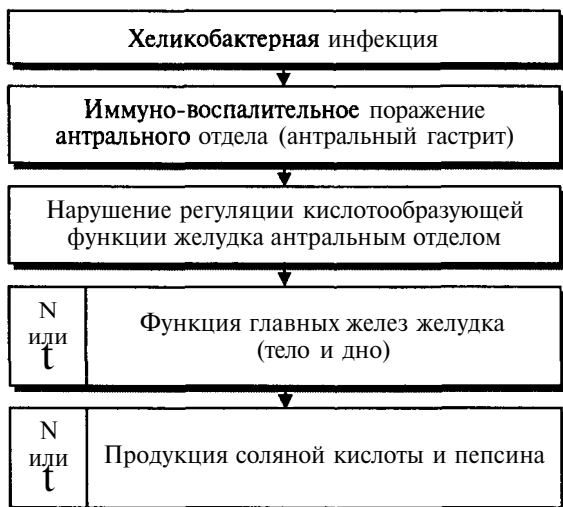


Рис. 3. Секреторная функция желудка при хроническом **хеликобактерном** гастрите
N — нормальная (сохранена); T — повышена.

Патогенез аутоиммунного гастрита

Аутоиммунный гастрит наблюдается значительно реже, чем **хеликобактерный**. Для этого варианта гастрита характерно сочетание с **В₁₂-фолиеводефицитной** анемией, реже встречается сочетание с болезнью **Аддисона** (хронической первичной недостаточностью коры надпочечников), гипопаратиреозом, аутоиммунным тиреоидитом. При аутоиммунном гастрите с самого начала наблюдается поражение главных желез желудка, расположенных в теле и **фундальном** отделе желудка. Характернейшей особенностью аутоиммунного гастрита является быстрое развитие диффузной атрофии слизистой оболочки желудка, что обусловлено продукцией **аутоантител** к **обкладочным** клеткам и внутреннему фактору — **гастромукопротеину**.

Антитела связываются с микроворсинками внутриклеточной системы канальцев париетальных клеток.

Существует несколько видов **аутоантител** против париетальных клеток при хроническом аутоиммунном гастрите:

- «классические» **аутоантитела** против **микросомальных** антигенов париетальных клеток;
- **цитотоксические** антитела (специфичны для аутоиммунного гастрита, Ауге, 1990);
- антитела к **гастринсвязывающим** белкам, блокируют рецепторы к **гастрину**;
- антитела против **H⁺-K⁺-АТФ-азы**, обеспечивающей функцию протонного насоса при секреции соляной кислоты. Эти антитела обнаруживаются у 30% больных аутоиммунным гастритом, они блокируют функцию протонного насоса и ответственны за развитие гипо- и ахилии.

Антитела против внутреннего фактора (**гастромукопротеина**) бывают двух видов:

- блокирующие связывание витамина **В₁₂** с внутренним фактором;
- образующие комплекс с витамином **В₁₂**.

Циркулирующие антитела повреждают **фундальные** железы. Механизм этого повреждающего действия различен.

Установлено, что аутоантитела могут оказывать специфическое **цитотоксическое** действие на париетальные клетки с помощью комплемента (De **Aizpuru** и соавт., 1985), при этом часть париетально-клеточных антител обладает способностью к связыванию комплемента. Тем самым они участвуют в деструкции слизистой оболочки желудка. Кроме того, появляется **антителозависимый** и **клеточно-опосредованный цитотоксический эффект** (Burman и соавт., 1989).

В повреждении желудочного эпителия при хроническом аутоиммунном гастрите большую роль играют местные гуморальные и клеточные иммунные механизмы. Установлены особенности кле-

точной инфильтрации слизистой оболочки при аутоиммунном гастрите. В **фундальном** отделе желудка констатировано шестикратное повышение содержания В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов хелперов. В то же время резко снижается количество **IgA-плазматических** клеток и возрастает количество **IgG-плазмоцитов**. Локальное преобладание **IgG** в настоящее время расценивается как нарушение местного гуморального иммунитета, обеспечивающее повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка (Auer, 1990).

Причины, вызывающие появление **аутоантител** и развитие хронического аутоиммунного гастрита, не известны. Большинство исследователей считает, что для развития аутоиммунных процессов в слизистой оболочке желудка необходима наследственно обусловленная предрасположенность. В таких условиях любое, даже незначительное повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка приводит к тому, что пораженные париетальные клетки становятся **аутоантигенами** (Ц. Г. Масевич, 1995), на которые образуются антитела. При достаточно высоком уровне этих антител (индивидуальном для каждого пациента) происходит их взаимодействие с париетальными клетками с последующим поражением и атрофией слизистой оболочки желудка.

Аутоиммунный гастрит локализуется прежде всего и преимущественно в области дна и тела желудка, в этих участках развивается атрофия слизистой оболочки с прогрессирующей утратой специализированных желез и замещением их **псевдопилорическими** железами и кишечным эпителием (кишечная метаплазия слизистой оболочки).

Антральный отдел сохраняет свое строение, и в нем обнаруживается лишь поверхностный гастрит, который может претерпевать обратное развитие. Однако у 36% больных **В₁₂-дефицитной** анемией наряду с **атрофическим фундальным** гастритом может наблюдаться не только поверхностный, но и **атрофический пилорический** гастрит.

Возможно, это особенность течения хронического аутоиммунного гастрита. Не исключено, что аутоиммунные механизмы могут принимать участие в поражении **антрального** отдела желудка при хроническом аутоиммунном гастрите, однако до сих пор антитела против **пилорических** желез не выявлены.

При хроническом аутоиммунном гастрите **хеликобактерная** инфекция встречается очень редко, даже реже, чем у здоровых людей. Это обусловлено следующими обстоятельствами:

- при аутоиммунном гастрите наступает кишечная метаплазия эпителия желудка, на участках такой метаплазии **хеликобактерия** не развивается;
- при аутоиммунном гастрите развивается **резистентность** слизистой оболочки антрального отдела к **хеликобактериям** (А. С. Логинов и соавт., 1993; Rejou и соавт., 1989).

Характерной особенностью **пилорических** желез у больных аутоиммунным гастритом является гиперплазия **гастринпродуцирующих** клеток (вторичного характера) и, естественно, гипергастринемия.

Аутоиммунный гастрит в области тела и дна желудка характеризуется ускоренным **прогрессированием**, особенно у лиц в возрасте старше 50 лет, а также в стадии тяжелого поражения слизистой оболочки. В **антральном** же отделе наблюдается стабилизация или даже обратное развитие хронического воспалительного процесса.

Патогенез хронического гастрита, обусловленного приемом НПВС

Хронический гастрит, обусловленный приемом нестероидных противовоспалительных средств, чаще развивается у лиц, имеющих определенные факторы риска. Это пожилой возраст и наличие в анамнезе таких заболеваний органов пищеварения, как хронический гепатит, хронический **некалькулезный** и **калькулезный** холецистит, панкреатит. Механизм развития хронического гастрита под влиянием НПВС заключается в том, что они блокируют фермент **циклооксигеназу-1**, который участвует в выработке из **арахидоновой** кислоты защитных **простагландинов**, стабилизирующих клеточную мембрану и обладающих **цитопротективным** действием в желудке и почках. При лечении НПВС нарушается активность фермента **циклооксигеназы-1**, что нарушает синтез защитных простагландинов и создает все необходимые условия для развития хронического гастрита.

Патогенез хронического рефлюкс-гастрита

Хронический **рефлюкс-гастрит** возникает вследствие дуодено-**гастрального** рефлюкса и наблюдается у больных, перенесших резекцию желудка (гастрит культи резецированного желудка), а также у пациентов, страдающих хроническим нарушением дуоденальной проходимости с развитием **гипертензии** и стоа в **12-перстной** кишке.

В этих условиях значительное количество желчи попадает в желудок. Желчные кислоты оказывают повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка. Этому способствует также щелочная реакция желудочного содержимого, что обычно наблюдается в культе желудка после резекции.

Инфицирование **хеликобактериями** при хроническом рефлюкс-гастрите не характерно. Это обусловлено присутствием желчи в желудочном содержимом, а также снижением количества продуцируемой слизистой оболочкой слизи, которая необходима для функционирования **хеликобактерий**.

Общие патогенетические факторы хронического гастрита

Общими для различных этиологических вариантов хронического гастрита являются нарушения синтеза **простагландинов** слизистой оболочки желудка и функции гастроинтестинальной эндокринной системы.

Нарушения синтеза медиаторов защиты

Слизистая оболочка желудка синтезирует так называемые медиаторы защиты — **простагландины** и **факторы роста** (**эпидермальный** фактор роста и **α -трансформирующий** фактор роста). Установлено, что слизистая оболочка желудка и **12-перстной** кишки способна после повреждения очень быстро восстанавливаться (в течение 15-30 минут) благодаря тому, что происходит перемещение клеток из крипт желудочных желез вдоль **базальной** мембраны и, таким образом, закрывается дефект в поврежденном участке эпителия. Главными, добавочными и париетальными (**обкладочными**) клетками вырабатываются простагландины E2, которые защищают слизистую оболочку желудка посредством снижения активности париетальных клеток и, следовательно, снижения выработки соляной кислоты, стимуляции секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии ионов **H^+** и ускорения обновления клеток (Д. Хендерсон, 1997).

При хроническом гастрите функционирование указанных защитных механизмов снижается, что, естественно, способствует **прогрессированию** заболевания.

Нарушение функции гастроинтестинальной эндокринной системы

В слизистой оболочке желудка и кишечника имеются эндокринные клетки, вырабатывающие гормоны и **гормоноподобные** вещества, которые оказывают выраженное влияние на функцию желудка и кишечника (табл. 8).

Гормоны желудочнокишечного тракта оказывают влияние на некоторые звенья иммунитета. Так, **нейротензин** стимулирует освобождение гистамина из тучных клеток, хемотаксис, фагоцитоз. **ВИП** стимулирует активность **аденилатциклазы** в Т-лимфоцитах и подавляет **митогенный** ответ, **лимфоцитарную** миграцию, **Т-клеточное** звено иммунитета, **лимфобластную** трансформацию. Бомбесин активирует лимфоцитарную миграцию. **α -Эндорфин** стимулирует естественную **киллерную** активность лимфоцитов.

Состояние гастроинтестинальной системы изучалось преимущественно при аутоиммунном гастрите. Установлена гиперплазия **пилорических G-клеток**, что коррелирует с высоким уровнем гастрин в крови, но не в слизистой оболочке желудка.

Табл. 8. Гормоны желудочнокишечного тракта

Гормон	Место продукции	Физиологический эффект
Гастрин	G-клетки. Антральный отдел желудка, поджелудочная железа, проксимальный отдел кишечника	Стимулирует желудочную секрецию, пролиферацию обкладочных клеток, моторику желудка, 12-перстной кишки, желчного пузыря
Соматостатин	D-клетки. Поджелудочная железа, желудок, проксимальная часть тонкой кишки	Тормозит выделение инсулина, соматотропина, глюкагона, гастрина , секретина, мотилина, активность обкладочных клеток и секрецию соляной кислоты и панкреатического сока
Вазоактивный интестинальный полипептид	D1-клетки. Все отделы желудочнокишечного тракта	Тормозит секрецию соляной кислоты, пепсина, моторику желудка, вызывает интестинальную гиперсекрецию (воды и электролитов), панкреатическую гипер секрецию, расслабляет мускулатуру желчного пузыря, оказывает вазодилатирующий эффект
Секретин	S-клетки. 12-перстная и тощая кишка	Стимулирует секрецию воды и бикарбонатов поджелудочной железой, пепсина главными железами желудка, тормозит секрецию гастрина, соляной кислоты, моторику желудка
Гастроингибирующий полипептид	K-клетки. 12-перстная , тощая и подвздошная кишка	Тормозит секрецию соляной кислоты, моторику желудка, стимулирует выделение инсулина
Энтерогастрон	12-перстная кишка	Тормозит образование гастрина и соляной кислоты
Серотонин	EC, EC2-клетки. Желудок, кишечник	Тормозит выделение соляной кислоты, стимулирует секрецию пепсина , ферментов поджелудочной железы, желчеотделение, кишечную секрецию, обладает вазодилатирующим эффектом
Гистамин	ECL-клетки. Желудок, кишечник	Стимулирует секрецию желудка, поджелудочной железы, расширяет капилляры, активирует моторику желудка и кишечника
Глюкагон панкреатический	A-клетки. Поджелудочная железа	Стимулирует гликогенолиз, повышает содержание глюкозы в крови, тормозит секрецию С желудка, поджелудочной железы и моторику кишечника и желудка
Энтероглюкагон	EG-клетки. Желудок, тонкий кишечник	
Холецистокинин-панкреозимин	G-клетки. Тонкий кишечник	Возбуждает выделение ферментов поджелудочной железой, тормозит секрецию соляной кислоты, усиливает сокращение желчного пузыря, желчеотделение , моторику тонкой кишки

Гормон	Место продукции	Физиологический эффект
Бомбезин	Р-клетки. Желудок, 12-перстная кишка	Стимулирует секрецию соляной кислоты и пепсина, панкреатического сока, моторику кишечника, желчного пузыря, секрецию гормонов органов пищеварения
Мотилин	ЕС-клетки 12-перстная кишка, тощая и подвздошная кишка	Стимулирует моторику и эвакуаторную функцию желудка и кишечника
Нейротензин	Н-клетки	Стимулирует моторику желудка, гликогенолиз, выделение глюкагона, тормозит секрецию желудочного и панкреатического сока
Энкефалины (морфиноподобные пептиды)	Желудок	Тормозят желудочную секрецию
Панкреатический полипептид	РР-клетки Поджелудочная железа	Стимулирует желудочную секрецию , ингибирует панкреатическую секрецию и сокращение желчного пузыря

Гиперплазия **G-клеток** связана с отсутствием обратного тормозящего воздействия соляной кислоты (при **атрофическом** аутоиммунном гастрите наблюдается ахилия). Число **пилорических D-клеток** уменьшается, что сопровождается снижением продукции **соматостатина** и соляной кислоты.

В связи с многогранным влиянием **гастроинтестинальной** эндокринной системы на функциональное состояние желудка и системе иммунитета следует считать, что она играет большую роль в патогенезе хронического гастрита.

Патоморфология

Наиболее характерным проявлением хронического гастрита является инфильтрация собственного слоя оболочки **моноклеарными** клетками-лимфоцитами и плазматическими клетками, а также **нейтрофильными** лейкоцитами и **эозинофилами**.

Чем выше активность воспаления слизистой оболочки желудка, тем более выражена клеточная инфильтрация.

Следующая характерная особенность хронического гастрита — атрофия, прогрессирующее уменьшение и исчезновение главных (пепсинообразующих) и **обкладочных** (кислотообразующих) клеток. Эти высокоспециализированные клетки замещаются клетками, продуцирующими большое количество слизи (кишечная метаплазия). Одновременно нарушается процесс регенерации слизистой оболочки желудка, особенно нарушается **дифференцировка**, созревание специализированных клеток желудка (главных и обкладочных). На участках кишечной метаплазии не происходит колонизации **хеликобактерий**.

Классификация

В отечественной литературе долгие годы была популярна классификация С. М. Рысса. Хотя многие положения ее устарели, многие врачи и сейчас пользуются этой классификацией. Объясняется это тем, что она проста, привычна и, кроме того, практическому врачу, особенно сельскому, не всегда доступно подразделение хронического гастрита на аутоиммунную и **хеликобактерную** формы.

Классификация хронического гастрита С. М. Рысса (1975)

- I. По этиологическому признаку:
 1. Эндогенный гастрит.
 2. Экзогенный гастрит.
- II. По морфологическому признаку:
 1. Поверхностный гастрит.
 2. Гастрит с поражением желез без атрофии.
 3. **Атрофический** гастрит:
 - a) умеренный;
 - b) выраженный;
 - c) **атрофически-гиперпластический**;
 - d) редкие формы **атрофического** гастрита (с явлениями жировой дегенерации, с образованием кист, без подслизистого слоя).
 4. Гипертрофический гастрит.
 5. **Антральный** гастрит.
 6. Эрозивный гастрит.
- III. По функциональному признаку:
 1. Гастрит с нормальной секреторной функцией.
 2. Гастрит с умеренно выраженной секреторной недостаточностью.
 3. Гастрит с резко выраженной секреторной недостаточностью.
- IV. По клиническому течению:
 1. Компенсированный гастрит (фаза ремиссии).
 2. Декомпенсированный гастрит (фаза обострения).
- V. Специальные формы хронических гастритов:
 1. Ригидный гастрит.
 2. Гигантский гипертрофический гастрит (болезнь **Менетрие**).
 3. Полипозный гастрит.
- VI. Хронический гастрит, сопутствующий другим заболеваниям:
 1. Хронический гастрит при **B₁₂-дефицитной** анемии.
 2. Хронический гастрит при язве желудка.
 3. Хронический гастрит при раке желудка.

Классификация Strickland и Mackay

В 1973 г. была предложена *этиологическая классификация Strickland и Mackay*. В ней выделены две формы хронического гастрита — гастрит А (аутоиммунный) и гастрит В (этиология его в ту пору оставалась неизвестной). С открытием **хеликобактерий** и установлением их роли в развитии хронического гастрита появился новый важнейший квалификационный критерий — наличие или отсутствие хеликобактерий.

«Новая классификация гастрита»

В 1989 г. была опубликована «*Новая классификация гастрита*», предложенная Рабочей группой немецкого общества патологов, включающая этиологический и описательный разделы.

В этой классификации выделяют *6 типов* хронического гастрита:

1. Аутоиммунный (тип А).
2. Бактериально обусловленный (тип В), как правило, речь идет о **хеликобактерном** гастрите.
3. Смешанный (тип А и В).
4. Химико-токсический (тип С), вызванный рефлюксом дуоденального содержимого и воздействием на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных средств.
5. **Лимфоцитарный**.
6. Особые формы (**гранулематозный**, **эозинофильный** и гастрит при болезни Крона).

Члены рабочей группы указывают, что диагноз хронического гастрита должен быть первично описательным, а затем, если возможно, к нему добавляются этиологические факторы.

В классификации выделены следующие морфологические варианты изменений слизистой оболочки:

1. Нормальная слизистая оболочка.
2. Острый гастрит.
3. Хронический гастрит — с выделением 4 степеней в зависимости от выраженности инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками (минимальный, незначительный, умеренный и выраженный).
4. Кишечная метаплазия 3 типов.
Тип 1 — полная или тонкокишечная.
Тип 2 — неполная: бокаловидные клетки среди поверхностного эпителия желудка.
Тип 3 — неполная метаплазия тонкокишечного типа с секрецией **сульфомуцинов**.

Выделяют также очаговую и распространенную метаплазию.

5. Эрозии.

Сиднейская классификация

В 1990 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов в г. Сиднее (Австралия) была принята новая классификация гастрита, получившая название «Сиднейская система» (рис. 4). В ее создании принимали участие гастроэнтерологи Misiewicz (Англия) и Tytgat (Нидерланды), патологоанатом Sipponen (Финляндия), гистопатолог Price (Англия), микробиолог Goodwin (Объединенные Арабские Эмираты) и иммунолог Strickland (США).

Сиднейская система имеет два раздела: гистологический (включает описание и классификацию гистологических признаков биопсий слизистой оболочки желудка) и эндоскопический (включает описание и классификацию изменений, обнаруживаемых при гастроскопии).

Гистологический раздел классификации

Гистологический раздел классификации состоит из 3 частей: этиологии (префикс), топографии (корень) и морфологии (суффикс).

По *этиологии* различают следующие формы хронического гастрита:

- **хеликобактерный** (ассоциированный с *Helicobacter pyloris*);
- аутоиммунный;
- реактивный (обусловленный **дуоденогастральным** рефлюксом и забросом желчи в желудок или приемом лекарственных средств);
- особые формы (**гранулематозные**, в том числе при болезни Крона, **саркоидозе**, туберкулезе; **эозинофильные**; **лимфоцитарные**).

В зависимости от топографии (расположения) воспалительного процесса в желудке различают:

- гастрит **антрума**;
- гастрит тела желудка;
- **пангастрит**.

Морфологическая часть диагноза всегда связывается с соответствующим отделом желудка.

В связи с этим рекомендуется при биопсии брать не менее 2 кусочков слизистой оболочки желудка из **антрального** отдела (2 см от привратника) и из тела (по одному кусочку из передней и задней стенок), причем обязательно с мышечной пластинкой.

В классификации предложено выделять три основных вида морфологических изменений: острый и хронический гастрит, а также особые формы.

Острый гастрит характеризуется наличием в воспалительном инфильтрате **нейтрофильных** лейкоцитов, хронический гастрит — плазматических клеток и лимфоцитов.

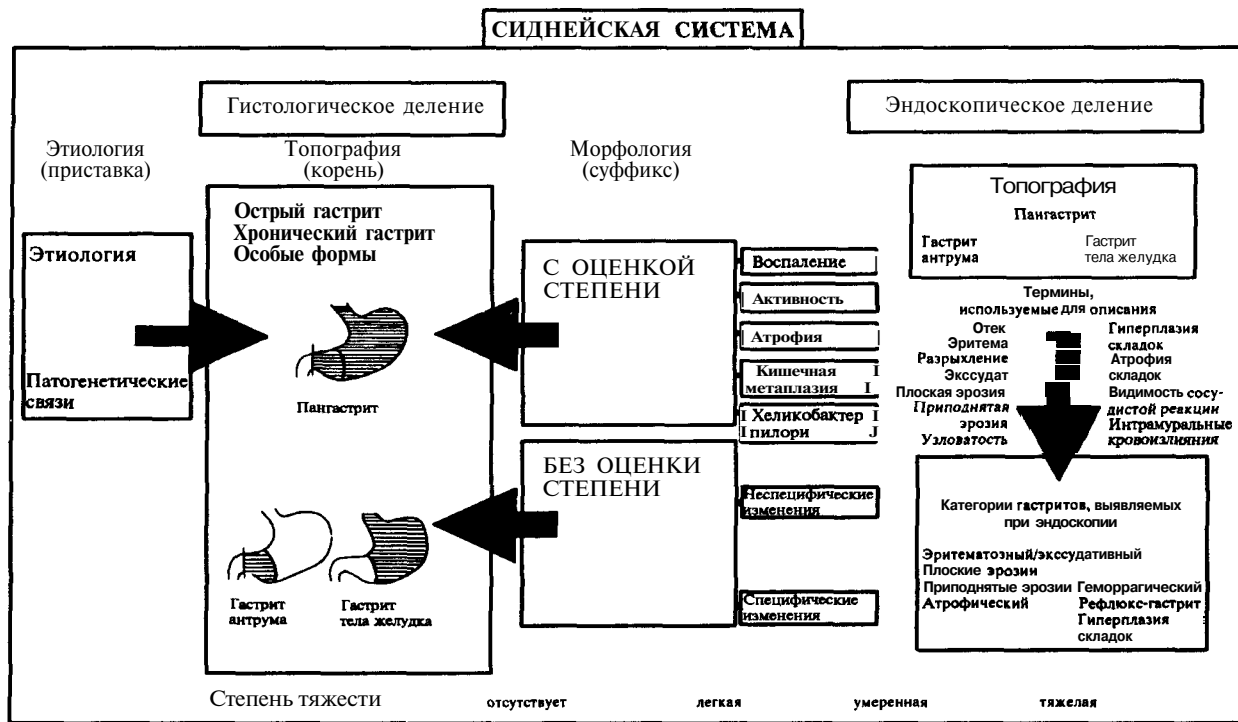


Рис. 4. Сиднейская классификация гастрита.

Морфологические проявления особых форм хронических гастритов следующие.

Гранулематозный гастрит — характеризуется наличием **эпителиоидно-клеточных** гранул, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Гранулематозный гастрит обнаруживается при **саркоидозе**, болезни Крона, микозах, **туберкулезе** и инородных телах. Гранулематозный гастрит может быть изолированным, **идиопатическим** (неизвестной этиологии).

Эозинофильный гастрит — характеризуется выраженной инфильтрацией **эозинофилами** не только слизистой оболочки желудка, но и других слоев его стенки. Инфильтрация эозинофилами сочетается с отеком и полнокровием. Этиология этого варианта гастрита неизвестна. По данным Л. И. Аруина (1993) у 25% больных в анамнезе имеются указания на аллергию, бронхиальную астму, экзему, гиперчувствительность к пищевым белкам. Иногда заболевание является проявлением **эозинофильного гастроэнтерита**, который может развиваться в любом возрасте, при этом поражение слизистой оболочки тонкого кишечника сопровождается развитием синдрома **мальабсорбции**, поражение мышечных слоев — фиброзом и обструкцией кишки, серозной оболочки — асцитом (Тшоппе и соавт., 1985).

При **эозинофильном** гастрите поражается преимущественно **антральный** отдел, наряду с эозинофилами встречаются **полиморфноядерные** лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, **IgE**, плазматические клетки.

Лимфоцитарный гастрит — характеризуется избирательной выраженной **лимфоцитарной** инфильтрацией желудочного эпителия; в собственной пластинке лимфоцитов и плазматических клеток сравнительно мало.

О лимфоцитарном гастрите можно говорить, когда число лимфоцитов превышает 30:100 **эпителиоцитов**.

При эндоскопическом исследовании выявляются узелки, утолщенные складки, эрозии.

Этиология и патогенез этой форма гастрита неизвестны. Предполагается, что в развитии хронического **лимфоцитарного** гастрита главную роль играет иммунный ответ на местное воздействие на слизистую оболочку желудка какого-то антигена (не исключается влияние **хеликобактерной** инфекции, предполагается также непереносимость **глютена**). Характерной особенностью хронического лимфоцитарного гастрита являются эрозии слизистой оболочки желудка.

При описании морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите оценивают интенсивность воспаления, активность процесса, атрофию, кишечную метаплазию и выраженность обсеменения **хеликобактерией**. Эти основные морфологические изменения оценивают полуколичественно как слабые, умеренные и тяжелые. Выделяют также неспецифические

и специфические непременные изменения (их просто описывают, но степень выраженности не учитывают).

К неспецифическим изменениям относятся такие, как содержание **слизи**, дистрофия **эпителия**, отек, эрозии, фиброз, **васкуляризация**. Специфические непременные изменения относятся к одному из специфических (особых) типов гастрита (**гранулематозному**, **лимфоцитарному**, **эозинофильному**, реактивному).

Эндоскопический раздел классификации

Эндоскопический раздел классификации также отражает локализацию изменений слизистой оболочки желудка (гастрит **антрума**, гастрит тела **желудка**, **пангастрит**) и предлагает для описания изменений следующие термины: отек; гиперемия (эритема); разрыхление; экссудация; эрозия (плоская, приподнятая); узловатость; гиперплазия складок; видимость сосудистой реакции; **интрамуральные** кровоизлияния; **дуоденогастральный** рефлюкс. Все эти описательные признаки хронического гастрита, выявляемые при эндоскопии, могут иметь полуколичественную оценку (степень тяжести — легкая, умеренная, тяжелая).

На основании этих описательных признаков определяются следующие *эндоскопические категории гастритов*:

- **эритематозно-экссудативный** (в широко распространенном представлении «поверхностный» гастрит);
- **атрофический** гастрит;
- геморрагический гастрит;
- гиперпластический гастрит.

Авторы классификации приводят примерные формулировки гистологических заключений: «аутоиммунный хронический пангастрит с преобладание тяжелой атрофии в **фундальном** отделе»; «ассоциированный с **хеликобактерной** инфекцией **антральный** хронический гастрит умеренной активности», «реактивный антральный гастрит, ассоциированный с желчью», «реактивный антральный с эрозиями гастрит, ассоциированный с нестероидными противовоспалительными препаратами».

Предложена также специальная форма бланков для оформления ответов на биопсию слизистой оболочки желудка (рис. 5).

Хьюстонская классификация

В октябре 1994 г. в г. Хьюстоне (США) группа морфологов-гастроэнтерологов предложила модификацию «Сиднейской системы». Эта модификация была опубликована в 1996 г. в «Американском журнале хирургической патологии»; (1996, № 10) (**Dixon** и соавт., 1996).

Основные положения «Сиднейской системы» (сочетание в диагнозе этиологии, топографии и морфологии гастрита) сохранены.

Хьюстонская классификация представлена в табл. 9.

ГАСТРИТЫ																																																																		
Гастрит антрума		Гастрит тела желудка																																																																
	Острый Хронический Особая форма																																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">легк.</th> <th style="text-align: center;">умерен.</th> <th style="text-align: center;">тяжел.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>H. pylori</i></td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">☒</td> </tr> <tr> <td>Хронический гастрит</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Воспаление</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>Активность</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">и</td> </tr> <tr> <td>Атрофия</td> <td style="text-align: center;">и</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> </tr> <tr> <td>Кишечная метаплазия</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="padding: 5px;">Другие замечания _____</td> </tr> </tbody> </table>		легк.	умерен.	тяжел.	<i>H. pylori</i>	п	п	☒	Хронический гастрит				Воспаление	☐	☒	☐	Активность	п	п	и	Атрофия	и	п	п	Кишечная метаплазия	☐	☐	☐	Другие замечания _____					<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">легк.</th> <th style="text-align: center;">умерен.</th> <th style="text-align: center;">тяжел.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>H. pylori</i></td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> </tr> <tr> <td>Хронический гастрит</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Воспаление</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> </tr> <tr> <td>Активность</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">D</td> <td style="text-align: center;">п</td> </tr> <tr> <td>Атрофия</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> <td style="text-align: center;">п</td> </tr> <tr> <td>Кишечная метаплазия</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="padding: 5px;">Другие замечания _____</td> </tr> </tbody> </table>		легк.	умерен.	тяжел.	<i>H. pylori</i>	п	п	п	Хронический гастрит				Воспаление	п	п	п	Активность	п	D	п	Атрофия	п	п	п	Кишечная метаплазия	☐	☐	☐	Другие замечания _____			
	легк.	умерен.	тяжел.																																																															
<i>H. pylori</i>	п	п	☒																																																															
Хронический гастрит																																																																		
Воспаление	☐	☒	☐																																																															
Активность	п	п	и																																																															
Атрофия	и	п	п																																																															
Кишечная метаплазия	☐	☐	☐																																																															
Другие замечания _____																																																																		
	легк.	умерен.	тяжел.																																																															
<i>H. pylori</i>	п	п	п																																																															
Хронический гастрит																																																																		
Воспаление	п	п	п																																																															
Активность	п	D	п																																																															
Атрофия	п	п	п																																																															
Кишечная метаплазия	☐	☐	☐																																																															
Другие замечания _____																																																																		
Заключение: хронический антральный гастрит, ассоциированный с хеликобактериозом																																																																		
Эта форма представлена в Сиднейской системе — новой классификации гастритов , принятой на 9 Всемирном Конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее.																																																																		

Рис. 5. Форма бланка для ответа на биопсию слизистой оболочки желудка.

Как видно из таблицы, выделяют 3 типа хронического гастрита:

- **неатрофический;**
- **атрофический;**
- **особые формы.**

Первый тип хронического гастрита неатрофический, основным этиологическим фактором его является **хеликобактерная** инфекция.

Второй тип хронического гастрита — атрофический, он подразделяется на аутоиммунный и **мультифокальный**. О **мультифокальном атрофическом** гастрите говорят тогда, когда в **биоптатах** из какого-либо одного отдела желудка атрофия слизистой оболочки желудка выявляется в виде множественных очагов. Считается, что именно эта форма чаще всего превращается в рак желудка.

Третий тип хронического гастрита — особые формы. О них сказано выше.

В целом, эта классификация предназначена, прежде всего, для оценки **биопсийного** материала. Следует производить биопсию как минимум трех отделов желудка, при этом необходимо получить не менее 5 **биоптатов**, чтобы диагностировать хронический гастрит.

Табл. 9. Хьюстонская классификация хронического гастрита

Тип гастрита	Этиологические факторы	Синонимы
НЕАТРОФИ- ЧЕСКИЙ	H pylori Другие факторы	Поверхностный, диффузный антральный , хронический ан- тральный , интерстициальный , фолликулярный, гиперсекретор- ный тип В
АТРОФИЧЕСКИЙ аутоиммунный	Аутоиммунный	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициоз- ной анемией
мультифокальный	H pylori Особенности питания факторы среды	
ОСОБЫЕ ФОРМЫ		
химический	Химические раздражители , желчь, НПВС	Реактивный рефлюкс-гастрит , тип С
радиационный	Лучевые поражения	
лимфоцитарный	Идиопатический , иммунные механизмы Глютен H pylori	Вариолоформный Ассоциированный с целиакией
неинфекционный гранулематозный	Болезнь Крона, саркоидоз , гранулематоз Вегенера , инородные тела, идиопатический	Изолированный гранулематоз
эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
другие инфекционные	Бактерии (кроме H pylori), вирусы, грибы, паразиты	

Два кусочка берут из **антрального** отдела в 2 см от привратника, два — из тела желудка (в 8 см от **кардии**) и один из угла желудка.

Для унификации гистологических заключений предложена визуально-аналоговая шкала, применение которой значительно снижает субъективность оценки морфологических изменений (рис. 6).

В данной шкале указаны эталоны полуколичественной оценки морфологических изменений (степень обсеменения **хеликобактериями**, **нейтрофильной** и **моноклеарной** инфильтрации, стадия атрофии антрального и **фундального** отделов кишечной метаплазии).

В Сиднейской и Хьюстонской классификациях хронического **гастрита** отсутствует раздел «Состояние секреторной функции желудка», очень важный с практической точки зрения.

Клинические и инструментально-лабораторные данные

Хронический хеликобактерный гастрит

Субъективная симптоматика

Субъективная симптоматика хронического хеликобактерного гастрита зависит от стадии заболевания. Для *ранней стадии* болезни (наблюдается чаще у лиц преимущественно молодого возраста) характерна локализация в **антральном** отделе желудка, при этом развивается **неатрофический антральный** гастрит без секреторной недостаточности.

Для него характерна язвенно-подобная симптоматика:

- периодические боли **вэпигастрии** через 1.5-2 ч после еды;
- нередко голодные боли (рано утром, натощак);
- изжога; отрыжка кислым;
- нормальный аппетит;
- склонность к запорам.

По мере **прогрессирования** заболевания воспалительный процесс распространяется на остальные отделы желудка и приобретает диффузный характер с атрофией слизистой оболочки желудка и секреторной недостаточностью. При этом **хеликобактерии** выявляются не так часто и не в таком большом количестве, как при ранней **антральной** форме хронического гастрита.

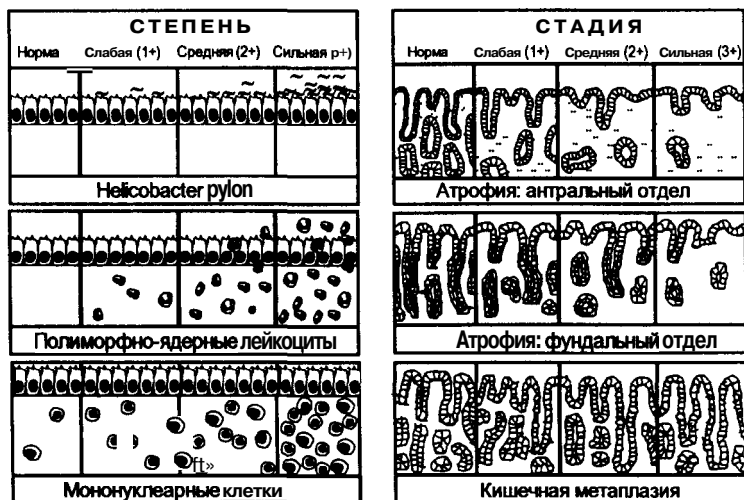


Рис. 6. Визуально-аналоговая шкала морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите.

В *поздней стадии* субъективная симптоматика хронического **хеликобактерного** гастрита соответствует известной клинике хронического гастрита с секреторной недостаточностью:

- плохой аппетит; иногда тошнота;
- ощущение металлического привкуса и сухость во рту;
- отрыжка воздухом, пищей, иногда тухлым;
- чувство тяжести в **эпигастрии** и переполненности после еды;
- тупые неинтенсивные боли в эпигастрии после еды;
- урчание и вздутие живота;
- склонность к учащенному и жидкому стулу.

Объективное исследование больных

При **антральном хеликобактерном** гастрите (*ранняя стадия*) выявляется следующая характерная симптоматика:

- язык чистый или слегка обложен у корня;
- локальная болезненность в **пилородуоденальной** зоне (в эпигастрии преимущественно справа);
- нижняя граница желудка, определяемая по шуму плеска, расположена нормально (на 3-4 см выше пупка);
- при выраженном обострении **антрального** гастрита возможно небольшое похудание.

При диффузной форме хронического **хеликобактерного** гастрита (*поздняя стадия*) объективное исследование выявляет следующую симптоматику (картина хронического гастрита с секреторной недостаточностью):

- снижение массы тела (обычно при длительном существовании болезни, развитии вторичного энтеритического синдрома и снижении **внешнесекреторной** функции поджелудочной железы);
- язык густо обложен;
- в углах рта трещины (**«заеды»**);
- умеренная диффузная болезненность в подложечной области;
- нижняя граница желудка, определяемая по шуму плеска, расположена ниже нормального уровня (на уровне пупка или ниже);
- нередко определяется урчание при пальпации толстого кишечника, может выявляться значительный метеоризм.

Рентгенологическое, гастроскопическое и гистологическое исследования

Данные рентгенологического, гастроскопического и гистологического исследований представлены в табл. 10 (П. Я. Григорьев, 1998).

Табл. 10. Основные проявления **антральной** и **диффузной** форм хронического гастрита, ассоциированного с **хеликобактерной** инфекцией

Проявления	Формы ХГ хеликобактерного	
	Антральный (неатрофический — ранняя стадия)	Диффузный (пангастрит) с атрофией (поздняя стадия)
Возраст	Чаще молодой	Чаще пожилой
Субъективные проявления	Язвенно-подобная симптоматика: периодические боли, нередко голодные, изжога, тошнота, иногда отрыжка кислым, запоры	Общая слабость, чувство тяжести, полноты, тупая боль в подложечной области, неприятный вкус во рту, снижение аппетита, тошнота, отрыжка воздухом, ощущение урчания и переливания в животе после еды, нарушения стула
Результаты пальпации живота	Локальная болезненность в пилородуоденальной области	Диффузная болезненность в эпигастрии
Результаты рентгенологического исследования	Рельеф слизистой оболочки грубый в антральном отделе, спазм привратника, сегментирующая перистальтика, беспорядочная эвакуация контрастного вещества	Рельеф слизистой оболочки сглажен, гипотония, вялая перистальтика, ускоренная эвакуация контрастного вещества
Результаты гастроскопии	На фоне пятнистой гиперемии и отека слизистой оболочки антрального отдела нередко видны подслизистые кровоизлияния и эрозии (плоские, приподнятые), гиперплазия складок, экссудация, антральный спазм, стаз	Бледность, истонченность , сглаженность слизистой оболочки в теле желудка и антральной области , иногда пятнистая гиперемия, просвечивание сосудов, повышенная ранимость, гипотония , рефлюкс дуоденального содержимого
Результаты гистологического исследования	Выраженный активный антральный гастрит (инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки и эпителия лимфоцитами, плазмócитами, нейтрофилами). Очаги кишечной метаплазии. Множество хеликобактерий на поверхности и в глубине ямок	Атрофия железистого эпителия, кишечная метаплазия, незначительное количество хеликобактерий в слизистой оболочке тела желудка и антрума. Минимальная активность воспаления

Диагностика хеликобактерной инфекции

Цитологическое исследование

Для цитологического исследования используют мазки-отпечатки биоптатов слизистой оболочки желудка (антрального отдела) при гастроскопии. Биоптат необходимо брать из участков с наибольшей гиперемией и отеком, но не из дна эрозий или язв. Затем

мазки высушиваются и окрашиваются по методу **Романовского-Гимзы**. **Хеликобактерии** располагаются в слизи, имеют спиралевидную, изогнутую форму, бывают S-образной формы.

Выделяют три степени обсемененности **хеликобактериями**:

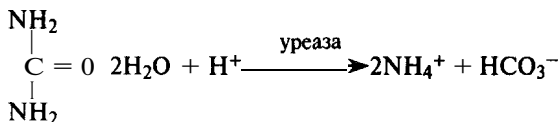
- слабая (+) — до 20 микробных тел в поле зрения;
- средняя (++) — до 50 микробных тел в поле зрения;
- высокая (+++) — более 50 микробных тел в поле зрения.

Используемое увеличение микроскопа $\times 360$.

Уреазный тест

Уреазный тест определения **хеликобактерий** основан на следующем принципе.

Хеликобактерии выделяют фермент **уреазу**, под влиянием которой мочевины, содержащаяся в желудке, разлагается с выделением аммония:



Образующийся в результате реакции ион аммония значительно увеличивает pH среды, что можно констатировать с помощью индикатора, а, значит, и отметить визуально по изменению ее окраски.

Для выявления **хеликобактерной** инфекции применяется **экспресс-уреазный** метод. Экспресс-набор содержит мочевины, **бактериостатический** агент и фенол-рот в качестве индикатора pH (индикатор меняет цвет от желтого к малиновому при сдвиге реакции в щелочную сторону).

Биоптат слизистой оболочки желудка, полученный при гастроскопии, помещают в среду экспресс-набора.

При наличии в **биоптате** хеликобактерий среда приобретает малиновую окраску. Время появления малиновой окраски косвенно указывает на количество хеликобактерий.

- (+) — незначительная **инфицированность** (малиновое окрашивание к концу суток);
- (++) — умеренная инфицированность (малиновое окрашивание в течение 2 ч);
- (+++) — значительная инфицированность (малиновое окрашивание появляется в течение первого часа);
- (-) — результат отрицательный (малиновое окрашивание наступает **позже**, чем через сутки).

Зарубежные фирмы выпускают тест-системы для определения хеликобактерий **уреазным** методом (**де-нол-тест** фирмы «Яманучи», **CLO-тест** — Австралия и др.).

С-уреазный дыхательный тест

Метод основан на том, что принятая внутрь мочевины, меченная ^{13}C , под влиянием **уреазы хеликобактерий** разлагается с образованием аммиака и CO_2 . В выдыхаемом CO_2 определяется содержание ^{13}C и по его уровню делается заключение об **инфицированности хеликобактериями**.

Исследование поводится натощак. Вначале в пластиковые пробирки с интервалом в 1 минуту берутся две фоновые пробы выдыхаемого воздуха. Затем больной принимает внутрь легкий пробный завтрак (молоко, сок) и тестовый субстрат (водный раствор мочевины, меченной ^{13}C). Затем в течение 1 ч с интервалами 15 минут берут 4 пробы выдыхаемого воздуха.

Содержание ^{13}C в выдыхаемом воздухе определяется с помощью масс-спектрометра. В зависимости от процентного содержания изотопа ^{13}C в выдыхаемом воздухе различают 4 степени инфицированности хеликобактериями:

- менее 3.5% — легкая;
- 3.5-6.4% — средняя;
- 6.5-9.4% — тяжелая;
- более 9.5% — крайне тяжелая.

В норме содержание ^{13}C в выдыхаемом воздухе не превышает 1% от общего количества CO_2 .

Метод чрезвычайно дорог и пока мало доступен.

Микробиологический метод

Посевы для определения хеликобактерий производят с биоптатов слизистой оболочки желудка. Инкубация посевов осуществляется в **микроаэрофильных** условиях при содержании кислорода не более 5%. Для создания такой среды применяются специальные газогенераторные химические пакеты. Для роста хеликобактерий используются специальные кровяные питательные среды. Через 3-5 суток на питательной среде появляются мелкие, круглые, прозрачные, **рошинчатые** колонии хеликобактерий. Затем производится идентификация выделенной культуры.

Гистологический метод

Материалом служат **биоптаты** слизистой оболочки желудка в местах наиболее выраженного воспаления.

Готовятся тонкие срезы и препараты окрашиваются гематоксилином и эозином или по методу **Романовского-Гимзы**. Хеликобактерий выявляются в виде спиралеобразных, **S-образных** бактерий.

В последние годы появились наиболее точные методы идентификации хеликобактерий. К ним относится иммунохимический метод с **моноклональными** антителами. В настоящее время существуют коммерческие наборы, позволяющие использовать обычный **биопсийный** материал, фиксированный в формалине и залитый в парафин. **Моноклональные** антитела, входящие в эти набо-

ры, работают при разведении 1:200 000 и избирательно окрашивают только **хеликобактерии**.

В последнее время стали использоваться методы выявления хеликобактерии с использованием гибридизации ДНК в обычных парафиновых срезах.

Иммунологические методы

Через 3–4 недели после инфицирования **хеликобактериями** слизистой оболочки желудка и **12-перстной** кишки в крови больных появляются антитела к **хеликобактериям**. Эти антитела определяются методом **иммуноферментного** анализа. С помощью этого метода выявляются антитела **IgG, IgA, IgM-классов** в крови и секреторные **IgA, IgM** в слюне и желудочном соке.

Тест остается положительным в течение месяца после успешной ликвидации хеликобактерии.

Исследование секреторной функции желудка

При хроническом **хеликобактерном** гастрите секреторная функция желудка может быть изменена, но выраженность изменений зависит от стадии гастрита. При **антральном** гастрите (ранняя стадия **хеликобактерного** гастрита) **кислотообразовательная** и **пепсинообразовательная** функции в норме или чаще повышены, при **пангастрите** (поздняя стадия) — снижены, но состояния **ахлоргидрии**, как правило, не бывает.

В настоящее время существует три основных метода определения кислотообразующей функции желудка:

- **внутрижелудочная рН-метрия**;
- фракционное исследование желудочного сока с помощью тонкого зонда с применением стимуляторов желудочной секреции;
- **беззондовые** методы — определение кислотности с помощью ионообменных смол («**Ацидотест**»). Беззондовые методы малоинформативны и в настоящее время применяются редко.

Фракционное исследование желудочного сока

Метод позволяет исследовать желудочную секрецию в течение продолжительного времени, а также получить представление о ее характере в сложнорефлекторной фазе (ответ на механический раздражитель в желудке — желудочный зонд) и **нейрогуморальной** фазе (реакция на **энтеральный** или парентеральный раздражитель). В связи с этим выделяют два этапа фракционного желудочного зондирования:

- определение **базальной** секреции;
- определение последовательной (стимулированной) секреции.

Первый этап — определение базальной секреции — производится следующим образом. Утром натощак больному вводят в желудок тонкий зонд, удаляют все содержимое желудка и затем в

течение часа каждые 15 мин аспирируют желудочный сок. Суммарный объем этих порций в мл и представляет собой объем **базальной** секреции желудочного сока. В каждой порции определяют также содержание общей и свободной соляной кислоты и пепсина.

Второй этап — последовательная стимулированная секреция — представляет собой определение секреторной функции желудка каждые 15 мин после подкожного введения **гистамина** (он стимулирует желудочную секрецию). Во избежание побочных действий гистамина больному предварительно вводят 2 мл 2% раствора супрастина (после получения 3 порции **базальной** секреции, т.е. за 30 мин до начала второго этапа исследования желудочной секреции). После введения гистамина собирают желудочный сок каждые 15 минут в течение 1 ч.

Различают субмаксимальный и максимальный **гистаминовый** тесты. Для субмаксимальной стимуляции гистамин вводят в дозе 0.008 мг/кг массы тела, для максимальной — 0.025 мг/кг массы тела. Максимальный гистаминовый тест применяется редко из-за выраженных побочных действий.

Широко используется в качестве стимулятора желудочной секреции также **пентагастрин** или **тетрагастрин** в дозе 6 мг/кг массы тела. Переносимость препаратов **гастрина** хорошая, они более предпочтительны по сравнению с гистамином. Другие стимуляторы желудочной секреции — так называемые **пероральные** завтраки применяются редко (завтрак по **Лепорскому** — 200 мл капустного сока; по Петровой — 300 мл 7% капустного отвара; по Зимницкому — 300 мл мясного бульона; по Эрману — 300 мл 5% раствора спирта; по Качу и Кальку — 0.5 г кофеина на 300 мл воды).

Определяют следующие показатели желудочной секреции:

- объем сока натощак;
- объем сока в течение часа до стимуляции (**базальная** секреция);
- объем сока в течение часа после стимуляции гистамином или **пентагастрином**;
- общую кислотность, свободную соляную кислоту и содержание пепсина;
- pH желудочного сока.

Продукцию соляной кислоты вычисляют за 1 ч (дебит-час) и выражают в мэкв/ч или мг/ч.

После применения гистамина секреторный эффект начинается через 7-10 мин, достигает максимума через 20-30 мин. и продолжается около 1-1.5 ч. Приблизительно также действует пентагастрин. Нормативы желудочной секреции представлены в табл. 11.

Внутрижелудочная pH-метрия

В основе метода **внутрижелудочной pH-метрии** лежит определение концентрации свободных водородных ионов в желудочном содержимом, что позволяет сделать заключение о **кислотообразовательной** функции желудка.

Внутрижелудочная рН-метрия имеет ряд преимуществ по сравнению с вышеизложенным фракционным **аспирационно-титрационным** методом:

- при исследовании кислотности желудочного сока применяются для тестирования реактивы-индикаторы, имеющие низкую чувствительность, поэтому иногда состояние, расцениваемое как **анацидное**, на самом деле таковому не соответствует. Этого недостатка лишен метод **рН-метрии**;
- в отличие от **аспирационно-титрационного** метода рН-метрия позволяет судить о кислотообразующей функции у больных с резецированным желудком, а также позволяет диагностировать забросы кислого содержимого желудка в пищевод (**гастроэзофагальный рефлюкс**).

Внутрижелудочная рН-метрия выполняется с помощью комплекса «Гастроскан-24» (РФ), позволяющего определить рН в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке в течение суток, изучить влияние на кислотообразующую функцию желудка различных лекарственных средств.

Согласно А. С. Логинову (1986), рН желудочного содержимого в теле желудка составляет 1.3-1.7 (**нормацидитас**); рН в пределах 1.7-3.0 указывает на **гипоацидное** состояние; рН более 3.0 свидетельствует об **анацидном** состоянии; величины рН < 1.3 характерны для **гиперацидного** состояния.

Табл. II. Нормативы показателей желудочной секреции

Показатель	Стимулированная секреция				
	Натощак	Базальная секреция	7% капустный отвар, мясной бульон (200.0)	Гистамин в субмаксимальной дозе 0.008 мг/кг	Гистамин в максимальной дозе 0.024 мг/кг, пентагастрин 6 мкг/кг
Объем желудочного содержимого мл/час	50 мл	50-100	50-110	100-140	180-220
Общая кислотность титр. ед	40	40-60	40-60	80-100	100-120
Общая кислотность ммоль/л	40	40-60	40-60	80-100	100-120
Свободная соляная кислота титр. ед	20	2040	2040	65-85	90-110
Свободная соляная кислота ммоль/л	20	2040	2040	65-85	90-110
Дебит свободной соляной кислоты ммоль/ч, мэкв/ч	—	14	14.5	6.5-12	16-24
Кислотная продукция (дебит час общей кислотности ммоль/ч)	—	1.5-5.5	1-6	8-14	18-26
рН	1.5-4.5	1.4-2.8	1.2-2.4	1.1-2.1	0.9-1.3
Пепсин концентрация г/л	20	2040	2045	50-65	50-75
Пепсин-дебит г/ч	0.57	0.57-1.14	0.57-1.29	1.43-1.86	1.43-2.14
Пепсин-дебит г/ч	—	1.4	1.5	5-9	9-16
ммоль/л	—	0.03-0.11	0.03-0.14	0.14-0.26	0.26-0.46

В **пилорическом** отделе при нормальной кислотообразующей функции желудка $\text{pH} < 2.5$.

При выявлении **анацидного** состояния большое значение имеет выяснение его характера — истинная ли это **ахлоргидрия** (обусловленная атрофией слизистой оболочки желудка) или ложная (обусловленная торможением **кислотообразования**). Для этого определяют pH желудочного содержимого после максимальной стимуляции **гистамином** или **пентагастрином**. Сохранение анацидного состояния после максимальной стимуляции указывает на истинную **ахлоргидрию**.

Беззондовые методы изучения секреторной функции желудка

Беззондовые методы изучения секреторной функции желудка малоинформативны, позволяют сделать только ориентировочное суждение о ней. Эти методы используются в ситуациях, когда противопоказано зондирование желудка: **декомпенсированные** пороки; ИБС; гипертоническая болезнь; аневризма аорты; стеноз пищевода; заболевания легких с дыхательной недостаточностью и др.

Десмоидная проба Сали основана на способности желудочного сока переваривать кетгут. Больной натошак проглатывает мешочек с **метиленовым** синим, затянутый кетгутом. После этого собирают мочу через 3, 5, 20 часов. Интенсивное окрашивание всех трех порций свидетельствует о **гиперацидном** состоянии, второй и третьей — о нормальной кислотности; окрашивание лишь одной порции мочи указывает на **ахлоргидрию**.

Метод ионообменных смол — основан на способности ионов индикатора (низкомолекулярного соединения, связанного с ионообменной смолой) обмениваться в желудке на такое же количество водородных ионов соляной кислоты. При этом индикатор освобождается из смолы, всасывается в кишечнике и выделяется с мочой, где и обнаруживается.

Определение уропепсина в моче косвенно позволяет судить о **ферментобразующей** функции желудка (пептической активности желудочного сока). В норме с мочой выделяется за сутки 0.4-1.0 мг уропепсина.

Общий, биохимический, иммунологический анализы крови

Существенных изменений общего, биохимического, иммунологического анализов крови у больных хроническим **хеликобактерным** гастритом не отмечается.

Хронический аутоиммунный гастрит

Хронический аутоиммунный гастрит характеризуется атрофией слизистой оболочки желудка и секреторной недостаточностью.

Он встречается очень редко, меньше, чем у 1% в популяции. Характерной особенностью его является локализация в **фундальном** отделе желудка, в то время как **пилорический** отдел остается практически непораженным или изменяется незначительно. Это

приводит к тому, что резко снижается секреция соляной кислоты, пепсиногена, внутреннего фактора (гастромукопротеина). Дефицит гастромукопротеина приводит к нарушению всасывания витамина B_{12} и развитию B_{12} -дефицитной анемии.

Субъективная симптоматика

Характерными жалобами для хронического аутоиммунного гастрита являются:

- ощущение тяжести, полноты в **эпигастрии** после еды, реже — тупые боли после приема пищи;
- отрыжка воздухом, а при выраженной секреторной недостаточности — тухлым, съеденной пищей, горьким;
- изжога, ощущение металлического привкуса во рту;
- плохой аппетит;
- при выраженной секреторной недостаточности появляются жалобы, обусловленные нарушением функции кишечника (урчание, переливание в животе, неустойчивый стул);
- жалобы, обусловленные функциональным демпинг-синдромом: после приема пищи, богатой углеводами, появляются резкая слабость, головокружение, потливость. Указанные жалобы обусловлены тем, что в связи с низким содержанием соляной кислоты в желудке углеводы пищи быстро поступают в тонкий кишечник, всасываются в кровь и вызывают большой выброс инсулина.

Объективное исследование больных

Общее состояние удовлетворительное, но при выраженной атрофии слизистой оболочки желудка и **ахлоргидрии** значительно нарушается пищеварение в тонком кишечнике и появляются следующие характерные симптомы:

- похудание;
- сухость **кожи**, иногда ее потемнение вследствие развития гипокортицизма (кожа пигментирована в области сосков, лица, ладонных складок, шеи, половых органов);
- бледность кожи (вследствие анемии);
- признаки **поливитаминоза** (дефицит витамина А — сухость **кожи**, ухудшение зрения; дефицит витамина С — кровоточивость и разрыхление десен; дефицит витамина B_2 — «заеды» в углах рта; дефицит витамина **РР** — дерматит; поносы);
- выпадение волос, ломкость ногтей;
- возможно снижение АД (за счет гипокортицизма), могут появиться дистрофические изменения в миокарде;
- язык обложен;
- разлитая болезненность в области **эпигастрия**;
- при развитии кишечной диспепсии болезненность и урчание при пальпации околопупочной и **илеоцекальной** области;

- может определяться опущение большой кривизны желудка.

Рентгенологическое, гастроскопическое и гистологическое исследования

При *рентгеноскопии* желудка обнаруживается уменьшение выраженности складок слизистой оболочки желудка.

Гастроскопия выявляет следующие характерные изменения:

- складки слизистой оболочки значительно ниже, чем **в норме**, в далеко зашедших случаях атрофии они могут вообще отсутствовать;
- слизистая оболочка желудка истончена, **атрофична**, бледна, сквозь нее хорошо виден сосудистый рисунок;
- часто можно видеть избыточное количество слизи, что связано с увеличением количества **слизеобразующих** клеток;
- привратник зияет, содержимое желудка сбрасывается в **12-перстную** кишку, перистальтика желудка вялая, слизь задерживается на стенках желудка;
- **антральный** отдел желудка при аутоиммунном гастрите практически не изменен;
- крайне редко при аутоиммунном гастрите можно увидеть эрозии слизистой оболочки, в этом случае можно предполагать сочетание **хеликобактерного** и аутоиммунного гастрита и необходимо произвести исследование **биоптатов** на наличие **хеликобактерий**.

При *гистологическом* исследовании в **фундальном** отделе желудка обнаруживается атрофия слизистой оболочки желудка с прогрессирующей утратой специализированных желез и замещением их **псевдопилорическими** железами и кишечным эпителием. Антральный отдел в отличие от хронического хеликобактерного гастрита сохраняет свое строение, но определяется гистологическая картина поверхностного гастрита, имеющего тенденцию к обратному развитию (Л. И. Аруин, 1993). По данным **Flejou** и соавт. (1989) антральный гастрит сочетается с **атрофическим фундальным** гастритом у **36%** больных **V₁₂-дефицитной** анемией, причем он может быть и атрофическим у отдельных больных. Возможно, это обусловлено аутоиммунным характером поражения **пилорического** отдела, так как его слизистая оболочка весьма резистентна к колонизации **хеликобактерий**.

Характерным признаком хронического аутоиммунного гастрита является гиперплазия **гастринпродуцирующих** клеток **пилорических** желез.

Л. И. Аруин указывает на специфичные особенности **моноклеарной** инфильтрации для хронического аутоиммунного гастрита:

- шестикратное повышение содержания **В-лимфоцитов** и **Т-хелперов**;

- резкое снижение количества **IgA-плазмоцитов** и значительное повышение числа **IgG-плазматических** клеток. Локальное преобладание **IgG** свидетельствует о преимущественном вовлечении местных гуморальных иммунных механизмов.

Аутоиммунный гастрит в **фундальном** отделе при тяжелом поражении слизистой оболочки желудка и у больных в возрасте старше 50 лет приобретает склонность к быстрому **прогрессированию**. В **антральном** отделе, напротив, наблюдается стабилизация и даже возможно обратное развитие воспалительного процесса с исчезновением **круглоклеточной** воспалительной инфильтрации.

Kekki и **соавт.** (1993) указывают, что в теле желудка при аутоиммунном гастрите с течением времени воспалительная инфильтрация также уменьшается и доминирующее значение начинает приобретать атрофия слизистой оболочки желудка.

Состояние секреторной функции желудка

Для исследования секреторной функции желудка у больных хроническим аутоиммунным гастритом применяются те же методы, что изложены выше (в разделе, посвященном хроническому **хеликобактерному** гастриту). Для хронического аутоиммунного гастрита характерно резкое снижение **кислотно-** и **пепсинообразовательной** функции, при наиболее тяжелом течении заболевания — **ахлоргидрия**.

Иммунологический анализ крови

У больных аутоиммунным гастритом закономерно обнаруживаются в крови **аутоантитела** к париетальным клеткам и **гастромукопротеину**. Аутоантитела к **микросомальной** фракции париетальных клеток являются специфичными для аутоиммунного хронического гастрита. Антитела к **гастромукопротеину** блокируют связывание витамина **B₁₂** с **гастромукопротеином**, кроме того, возможно образование антител к витамину **B₁₂**.

Обнаруживаются также антитела к **гастринсвязывающим** белкам, они блокируют рецепторы **гастрина**.

У $1/3$ больных аутоиммунным гастритом выявлены антитела к **H⁺K⁺-АТФ-азе**, обеспечивающей функцию **протонового** насоса при секреции соляной кислоты. Этим антителам придается ведущая роль в развитии гипо- и **ахлоргидрии**.

В ряде случаев при хроническом аутоиммунном гастрите наблюдается снижение содержания в крови **Т-лимфоцитов супрессоров**, увеличение — **Т-лимфоцитов хелперов** и иммуноглобулинов, появление в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Общий и биохимический анализ крови

При развитии **B₁₂-дефицитной** анемии отмечается снижение содержания в крови гемоглобина и эритроцитов, повышение цветного показателя, лейкопения, **тромбоцитопения**.

Табл. 12. Сравнительная характеристика хеликобактерного и аутоиммунного гастритов (П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко, 1997)

Признаки	Аутоиммунный гастрит	Хеликобактерный гастрит
Преимущественная локализация	Дно, тело желудка	Антральный отдел желудка
Воспалительная реакция	Слабо выражена	Выражена значительно, гастрит активный
Атрофия желудочного эпителия	Первичная (развивается изначально)	Вторичная (развивается в поздней стадии заболевания)
Наличие эрозий слизистой оболочки желудка	Не характерно	Очень часто
<i>Helicobacter pylori</i>	Нет	Есть
Наличие антител к <i>Helicobacter pylori</i> в крови	Нет	Есть
Антитела к париетальным белкам	Есть	Нет
Антитела к гастромукопротеину	Есть	Нет
Антитела к H ⁺ K ⁺ -АТФ-азе	Есть	Нет
Гипергастринемия	Выражена	Незначительна или уровень гастрина в крови нормальный
Кислотообразующая функция желудка	Резкое снижение, по мере прогрессирования — анацидное состояние	В начальной стадии заболевания — нормальная или повышенная, в поздней стадии — снижена (но не анацидное состояние)
Развитие В ₁₂ -дефицитной анемии	Характерно	Не характерно
Сочетание с язвенной болезнью	Не характерно	Очень часто
Малигнизация	Крайне редко	Часто

Биохимический анализ крови характеризуется гипербилирубинемией, умеренно выраженной (при развитии гемолиза у больных с В₁₂-дефицитной анемией), повышением содержания в крови у-глобулинов.

Сравнительная характеристика двух основных форм хронического гастрита (хеликобактерного и аутоиммунного) представлена в табл. 12.

Особые формы гастритов

Гранулематозный гастрит

Гранулематозный гастрит развивается при болезни Крона, саркоидозе, туберкулезе, микозах желудка. Морфологическая его картина описана выше (в разделе «Патоморфология хронического гастрита»). В клинической картине преобладают симптомы основного заболевания. Проявления самого гастрита выражаются в диспепсии, иногда бывает рвота, у некоторых больных — кровавая.

Эозинофильный гастрит

Эозинофильный гастрит является редким заболеванием. Он наблюдается чаще всего при системных **васкулитах**, иногда при пищевой аллергии, бронхиальной астме, экземе.

Характерной патологической особенностью заболевания является инфильтрация слизистой оболочки желудка, а иногда и других слоев стенки желудка большим количеством **эозинофилов**. Возможно развитие **эозинофилии**. Специфических гастроэнтерологических проявлений нет. Клиника **эозинофильного** гастрита соответствует клинике хронического гастрита с нормальной секреторной функцией желудка.

Лимфоцитарный гастрит

Лимфоцитарный гастрит характеризуется выраженной **лимфоцитарной** инфильтрацией желудочного эпителия, утолщенными складками, узелками и эрозиями.

Лимфоцитарный гастрит имеет характерную локализацию. В 76% — это **пангастрит**, в 18% случаев — **фундальный** и в 6% — **антральный** гастрит.

Согласно **Whitehead** (1990), существуют две формы хронического **лимфоцитарного** гастрита — с острыми и хроническими эрозиями.

Многие гастроэнтерологи считают, что в происхождении лимфоцитарного гастрита имеет значение инфицирование **хеликобактериями**. Однако это не общепринятая точка зрения. Клиническое течение лимфоцитарного гастрита сходно с ранней стадией хронического **хеликобактерного** гастрита (с нормальной или повышенной секреторной функцией).

Гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие)

Основным характерным морфологическим признаком гипертрофического гастрита является выраженная гипертрофия слизистой оболочки желудка в виде гигантских складок, покрытых большим количеством вязкой слизи.

При гистологическом исследовании **биоптатов** слизистой оболочки желудка обнаруживается резкое ее утолщение, удлинение и расширение желудочных ямок. В эпителиальном слое находят признаки трансформации в кишечный эпителий, а также кисты. Могут обнаруживаться эрозии и геморрагии.

Основными клиническими проявлениями гипертрофического гастрита являются:

- боли в **эпигастрии**, нередко весьма интенсивные, возникающие вскоре после еды; изжога; отрыжка воздухом, пищей;
- часто рвота с примесью крови;
- **анорексия**;
- потеря массы тела; отечность стоп и кистей рук;
- диарея;

- гипопроteinемия;
- повышение или снижение секреции соляной кислоты;
- возможно сочетание с язвенной болезнью **12-перстной** кишки.

Гипертрофированные складки слизистой оболочки следует дифференцировать от **лимфомы** желудка.

Хронический полипозный гастрит

Полипы являются следствием **дисрегенераторной** гиперплазии слизистой оболочки желудка.

Хронический полипозный гастрит характеризуется теми же клиническими проявлениями, что и хронический гастрит с секреторной недостаточностью. Иногда наблюдаются желудочные кровотечения. При рентгеноскопии желудка выявляются небольшие однородные дефекты наполнения, рельеф слизистой оболочки не изменен; при гастроскопическом исследовании обнаруживаются множественные полипы небольших размеров, которые располагаются преимущественно в **антральном** отделе желудка.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Исследование кала на скрытую кровь.
3. БАК: билирубин, **трансаминазы**, **альдолаза**, щелочная **фосфатаза**, общий белок и белковые фракции.
4. Исследование **базальной** и стимулированной **гистамином** или **пентагастрином** секреторной функции желудка.
5. ФЭГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка, гистологическим и цитологическим исследованием **биоптата**
6. Диагностика **хеликобактерной** инфекции.
7. Рентгеноскопия желудка (при невозможности выполнения ФЭГДС).

Примеры формулировки клинических диагнозов

1. Хронический **антральный** гастрит, ассоциированный с **хеликобактериями**, умеренной активности с повышенной секреторной функцией желудка.
2. Хронический аутоиммунный **пангастрит** с преобладанием тяжелой атрофии в **фундальном** отделе с секреторной **недостаточностью**.
3. Реактивный гастрит, ассоциированный с нестероидными противовоспалительными препаратами, **антрального** отдела с эрозиями, умеренной активности.

ХРОНИЧЕСКИЙ ДУОДЕНИТ

Хронический дуоденит — полиэтиологическое заболевание 12-перстной кишки, характеризующееся воспалительно-дистрофическими изменениями слизистой оболочки с последующей структурной перестройкой железистого аппарата, развитием метаплазии и атрофии.

В зависимости от этиологии принято выделять первичный и вторичный хронический дуоденит. Первичный хронический дуоденит рассматривается как самостоятельное заболевание; вторичный хронический дуоденит является заболеванием, сопутствующим или осложняющим различные другие заболевания, прежде всего, заболевания органов пищеварения.

Первичный хронический дуоденит

Этиология

Первичный хронический дуоденит бывает очень редко. Основными факторами, его вызывающими, являются нерегулярное питание, частое употребление острой, пряной, грубой пищи, крепких алкогольных напитков, избыточного количества жиров, углеводов; курение; чрезмерное увлечение кофе, крепким чаем. Вышеназванные факторы стимулируют секрецию желудочного сока, алкоголь нарушает **моторно-эвакуаторную** функцию желудка и 12-перстной кишки. Курение стимулирует желудочную секрецию и тормозит выработку бикарбонатов панкреатического сока.

Одной из причин развития первичного хронического дуоденита может быть перенесенный острый дуоденит. Существует определенная наследственная предрасположенность к развитию первичного хронического дуоденита.

Следует подчеркнуть, что вышеизложенные причины развития первичного хронического дуоденита признаются далеко не всеми исследователями или расцениваются скорее как факторы, способствующие развитию этого заболевания.

Большинство гастроэнтерологов **считает**, что наиболее частой непосредственной причиной первичного хронического дуоденита является нарушение взаимоотношения факторов агрессии и защиты. Агрессивные факторы — это гиперпродукция соляной кислоты и пепсина, травмы слизистой оболочки 12-перстной кишки; защитные — оптимальное состояние клеточной регенерации и кровообращения слизистой оболочки 12-перстной кишки (В. Г. Авдеев, 1996). Однако следует заметить, что нарушение взаимоотношения факторов агрессии и защиты слизистой оболочки 12-перстной кишки — это скорее не этиология, а патогенез первичного хронического дуоденита. В последние годы обсуждается роль *Helicobacter pylori* в развитии первичного хронического дуоденита.

Патогенез

Патогенез первичного хронического дуоденита окончательно не известен. Предполагается роль иммунных механизмов, нарушений **нейрогуморальной** регуляции функции **12-перстной** кишки, непосредственное влияние этиологических факторов на слизистую оболочку 12-перстной кишки.

Вторичный хронический дуоденит

Этиология

Вторичный хронический дуоденит встречается значительно чаще, чем первичный. Он может быть проявлением или осложнением ряда заболеваний. Основными причинами вторичного хронического дуоденита являются:

- **хеликобактерная** инфекция;
- язвенная болезнь 12-перстной кишки;
- хронический гастрит;
- хронический панкреатит;
- хронический гепатит;
- хронические заболевания **желчевыводящих** путей;
- хронический энтерит, колит;
- паразитарные инвазии;
- аллергические заболевания;
- заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, приводящие к тканевой гипоксии;
- заболевания почек с хронической почечной недостаточностью.

Патогенез

Одним из основных этиологических факторов вторичного хронического дуоденита является хеликобактерная инфекция. Хронический дуоденит развивается, как правило, на фоне хронического **хеликобактерного** гастрита и метаплазии желудочного эпителия в 12-перстной кишке. *H. pylori* колонизирует участки **метаплазированного** желудочного эпителия в 12-перстной кишке и вызывает воспалительный процесс. Очаги **метаплазированного** эпителия легко повреждаются кислым желудочным содержимым, и в участках метаплазии развиваются эрозии. Механизм развития воспалительного процесса в слизистой оболочке под влиянием *H. pylori* описан в гл. «Хронический гастрит». Дуоденит, обусловленный *H. pylori*, как правило, локализуется в луковице 12-перстной кишки. При язвенной болезни желудка вторичный хронический дуоденит развивается вследствие повреждающего действия агрессивного **кисотно-пептического** фактора и *H. pylori* на слизистую оболочку 12-перстной кишки. При хроническом гепатите и хроническом панкреатите развитие хронического дуоденита обусловлено повышенной абсорбцией панкреатических ферментов; снижением

секреции бикарбонатов, что способствует за кислению дуоденального **содержимого** и действию агрессивных факторов желудочного сока; сниженной **резистентностью** слизистой оболочки **12-перстной** кишки; при заболеваниях легких и сердечно-сосудистой системы развитию хронического дуоденита способствует гипоксия слизистой оболочки 12-перстной кишки. При хронической почечной недостаточности развитие хронического дуоденита обусловлено выделением через слизистую оболочку 12-перстной кишки токсических продуктов азотистого метаболизма.

В развитии хронического дуоденита при заболеваниях желчевыводящих путей важную роль играет кишечная микрофлора (Н. А. Скуя, 1981). Особенно большую роль играет этот фактор при желудочной ахилии. В этих условиях легко развивается **дисбактериоз**; проксимальные отделы тонкой кишки, включая **12-перстную** кишку, заселяет необычная для этих отделов бактериальная флора.

В зависимости от характера *морфологических изменений* выделяют дуоденит поверхностный, диффузный, **атрофический** и эрозивный.

При *поверхностном дуодените* отмечаются дистрофические изменения поверхностного эпителия (уплощение и вакуолизация призматического эпителия), отек **стромы**, **лимфоцитарная** и **плазмоцитарная** клеточная инфильтрация.

При *диффузном хроническом дуодените* вышеописанные изменения выражены более значительно. При поверхностном и диффузном дуодените наблюдаются гиперплазия и гиперсекреция поверхностного эпителия, увеличение количества бокаловидных клеток, усиление их секреторной функции. Указанные изменения следует рассматривать как компенсаторно-адаптационные в ответ на воздействие агрессивных факторов, повреждающих слизистую оболочку 12-перстной кишки. При *атрофическом хроническом дуодените* слизистая оболочка атрофирована, истончена, ворсинки ее уплощены.

При *эрозивном дуодените* на слизистой оболочке 12-перстной кишки появляются единичные или множественные эрозии.

В зависимости от протяженности воспалительного процесса в 12-перстной кишке выделяют дуоденит диффузный (тотальный) и локальный (**ограниченный**), к которому относят дуоденит проксимальный (бульбит), **папиллит** (воспаление большого сосочка 12-перстной кишки), **дистальный** дуоденит.

Классификация хронического дуоденита

Общепринятой классификации хронического дуоденита нет. На основании работ В. Х. Василенко, А. Л. Гребенева (1981), В. Г. Авдеева (1996), П. Я. Григорьева, А. В. Яковенко (1997) можно классифицировать хронический дуоденит следующим образом.

1. Этиология:
 - 1.1. Первичный.
 - 1.2. Вторичный.
2. Локализация:
 - 2.1. Диффузный или тотальный.
 - 2.2. Локальный.
 - 2.2.1. Дуоденит в области большого дуоденального сосочка (**папиллит**).
 - 2.2.2. Дуоденит проксимальный (**бульбит**).
 - 2.2.3. Дуоденит **дистального** отдела.
3. Клинические варианты:
 - 3.1. Язвенно-подобный.
 - 3.2. **Гастритоподобный**.
 - 3.3. **Холециститоподобный**.
 - 3.4. **Панкреатитоподобный**.
 - 3.5. Смешанный.
 - 3.6. Латентный.
4. Морфологическая картина:
 - 4.1. Поверхностный.
 - 4.2. Диффузный.
 - 4.3. **Атрофический**.
 - 4.4. Эрозивный.
5. Стадия (фаза) течения.
 - 5.1. Обострение.
 - 5.2. Ремиссия.

Клиническая картина

Для хронического дуоденита наиболее характерны следующие симптомы:

1. Боли в подложечной области различной интенсивности (от сравнительно несильных до весьма выраженных). Обычно боль ноющего, реже схваткообразного характера, возникающая чаще через 1-2 ч после еды. У большинства больных боль уменьшается или даже исчезает после приема пищи и **антацидов**. Такой характер боли наиболее часто наблюдается при **бульбите** и напоминает боль при язвенной болезни (язвенно-подобный вариант хронического дуоденита). Этот вариант боли обусловлен обычно дискинезией **12-перстной** кишки.

Боль при **дистальном** дуодените может локализоваться преимущественно в правом подреберье и **иррадиировать** в правую подлопаточную область, провоцироваться приемом жирной и жареной пищи (**холециститоподобный** вариант хронического дуоденита). Этот вариант боли обычно связан с дискинезией **желчевыводящих** путей.

У некоторых пациентов боль локализуется в верхних отделах **эпигастрия** и сопровождается чувством тяжести, **распирания** (**гастритоподобный** вариант хронического дуоденита).

У небольшого числа больных боль **иррадирует** в спину, левое подреберье и носит опоясывающий характер (**панкреатитоподобный** вариант хронического дуоденита). Обычно этот вариант боли обусловлен **папиллитом** (при этом нарушается эвакуация панкреатического сока и желчи из **12-перстной кишки**), а также дискинезией **желчевыводящих** путей.

2. Диспептические явления часто сопутствуют хроническому дуодениту. Больных беспокоит чувство тяжести, **распирания** в эпигастрии (это особенно характерно для **гастродуоденита**), тошнота. При развитии **гастродуоденального** рефлюкса появляются горечь во рту, отрыжка горьким. При выраженном обострении хронического дуоденита возможна рвота. Нередко больных беспокоит изжога.
3. Вегетативные дисфункции наблюдаются обычно в фазе обострения хронического дуоденита. Они проявляются выраженной слабостью, потливостью, сердцебиением, дрожанием рук, иногда позывами на дефекацию и жидким стулом. Указанные симптомы напоминают клинику демпинг-синдрома и обычно появляются через 2-3 ч после приема пищи. Возможно внезапное появление чувства голода. Вегетативные дисфункции чаще наблюдаются у лиц молодого возраста и во многом обусловлены нарушением функции **гастроинтестинальной** эндокринной системы.
4. Объективное исследование больных выявляет **обложенность** языка, умеренную локальную болезненность в **пилородуоденальной** зоне и **эпигастральной** области, где может быть небольшое напряжение мышц передней брюшной стенки в периоде обострения.

Инструментальные и лабораторные данные

Рентгеноскопия желудка и 12-перстной кишки

Характерными признаками хронического дуоденита являются неравномерная и беспорядочная перистальтика, периодические спастические сокращения 12-перстной кишки («раздраженная» **12-перстная** кишка), иногда обратная перистальтика, ускоренный пассаж бария по петле 12-перстной кишки, увеличение калибра складок. При атрофическом дуодените складки могут быть значительно уменьшены.

У многих больных наблюдаются бульбостаз и увеличение объема луковицы, иногда **дуоденостаз** в связи с резким повышением тонуса нижнегоризонтальной части 12-перстной кишки.

Нередко выявляется **дуоденогастральный рефлюкс**. При эрозивном дуодените возможна задержка контраста в виде небольшого пятна на слизистой оболочке 12-перстной кишки.

Фиброзофагогастродуоденоскопия

ФЭГДС уступает рентгенологическому методу в оценке двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, но более информативна в оценке микрорельефа слизистой оболочки, выявлении очаговых **атрофических** изменений слизистой оболочки, эрозий и плоских язв. При поверхностном дуодените при эндоскопии выявляется неравномерная отечность слизистой оболочки в луковице, верхнем изгибе и нисходящей части двенадцатиперстной кишки; закономерна значительная пятнистая гиперемия слизистой оболочки, особенно в местах отека. В случаях резко выраженного дуоденита отечность дуоденальной слизистой оболочки приобретает диффузный характер. В наиболее отечных зонах обнаруживаются множественные белесоватые, выступающие над поверхностью зерна диаметром до 1 мм («манная **крупа**»); в участках пятнистой гиперемии нередки и мелкоочаговые геморрагии. В просвете двенадцатиперстной кишки много слизи. При **атрофическом** дуодените эндоскопически обнаруживаются, наряду с отеком и гиперемией, участки бледной слизистой оболочки, в которой из-за существенного уменьшения ее толщины просвечивают мелкие сосудистые разветвления. Слизь обычно нет. При эрозивном дуодените множественные эрозии разного размера — от мелкоочаговых до диаметра 0.2—0.5 см — располагаются на измененной по типу резко выраженного дуоденита слизистой оболочке. Дно их плоское, покрыто белым налетом, эрозии окружены ободком гиперемии, легко кровоточат в процессе проведения эндоскопии. Морфологическое исследование биоптатов выявляет воспалительные изменения, участки желудочной метаплазии, дистрофические изменения, увеличение количества бокаловидных клеток, а при прогрессирующем течении — их уменьшение и выраженные изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки.

Исследование желудочной секреции

Желудочная секреция при хроническом дуодените может быть нормальной, повышенной или сниженной.

Дуоденальное зондирование

Обнаруживаются изменения, характерные для хронического холецистита и панкреатита (см. соответствующие главы).

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.

2. БАК: содержание общего белка и белковых фракций, **амино-трансфераз**, глюкозы, натрия, калия, хлоридов, холестерина, **α -амилазы**, мочевины, **креатинина**.
3. Дуоденальное зондирование.
4. ФЭГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки **12-перстной** кишки.
5. Диагностика **хеликобактерной** инфекции (см. гл. «Хронический гастрит»).
6. Рентгеноскопия 12-перстной кишки.
7. УЗИ органов брюшной полости.

Примеры формулировки диагноза

1. Хронический **хеликобактерный антральный** гастрит умеренной активности, хронический поверхностный дуоденит (бульбит) в фазе обострения.
2. Аутоиммунный хронический **пангастрит** с преобладанием тяжелой атрофии в **фундальном** отделе, хронический диффузный дуоденит с умеренно выраженной атрофией слизистой оболочки 12-перстной кишки в фазе обострения.

ЭРОЗИИ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

Эрозии — поверхностные дефекты, не выходящие за пределы tunica **muscularis** слизистой оболочки желудка и **12-перстной кишки**, и заживающие без образования рубца.

Этиология

Основными этиологическими факторами эрозий желудка и 12-перстной кишки являются:

- инфицирование слизистой оболочки **хеликобактериями**;
- психоэмоциональные стрессовые ситуации (болезнь адаптации по Г. Селье с эрозивно-язвенными поражениями **гастродуоденальной системы**);
- употребление грубой, острой, горячей пищи и алкоголя;
- прием **салицилатов** и других **НПВС**, а также **глюкокортикоидов**, резерпина, дигиталиса, некоторых антибиотиков;
- застой в портальной вене при циррозе печени или тромбозе портальной вены (формируются эрозии в пищеводе и желудке; хронические эрозии чаще наблюдаются при алкогольном, а острые — при вирусном циррозе печени);
- грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (эрозии развиваются в области самого грыжевого мешка и очень часто осложняются кровотечением);
- хронический панкреатит;
- хроническая печеночная недостаточность;
- диабетический **кетацидоз** (выраженная **степень**);
- заболевания сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, приводящие к **гипоксемии** органов и тканей, в том числе и слизистой оболочки **гастродуоденальной** области;
- воздействие на слизистую оболочку профессиональных вредностей (солей тяжелых металлов, кислот, щелочей и др.);
- **дуоденогастральный** рефлюкс и заброс желчи в желудок (**дестергентное** влияние желчи на слизистую оболочку желудка);
- злокачественный или системный процесс в слизистой оболочке желудка (**рак**, **лимфома** и др.).

Патогенез

Под влиянием этиологических факторов включаются следующие механизмы развития эрозий гастродуоденальной зоны:

- снижение активности защитных факторов слизистой оболочки гастродуоденальной области. К защитным факторам относятся желудочная слизь, оптимальное кровообращение в стенке желудка, клеточная регенерация, **ингибирующее** влияние **гастроинтестинальных** гормонов на желудочную секрецию (прежде всего, образование соляной кислоты), слюна, щелочной пан-

креатический сок. Особо важное значение имеют нарушение продукции слизи и замедление процессов регенерации желудочного эпителия, что снижает **резистентность** слизистой оболочки желудка и способствует развитию эрозий;

- активация факторов агрессии, к которым относятся гиперсекреция соляной кислоты, пепсина, заброс желчи в желудок;
- повышение проницаемости слизистой оболочки желудка и усиление обратной диффузии водородных ионов, что способствует высвобождению пепсина из главных клеток и гистамина из тучных клеток.

Классификация

(В. Д. Водолагин, 1996).

1. Эрозии первичные.
2. Эрозии вторичные (сопутствующие основному заболеванию).
3. Эрозии как проявление злокачественного или системного процесса в слизистой оболочке желудка (злокачественные эрозии при раке, лимфоме, болезни Крона и др.).
4. Доброкачественные эрозии:
 - 4.1. Эрозии острые (геморрагические).
 - 4.2. Эрозии хронические одиночные и множественные.
 - 4.3. Хронический эрозивный (**лимфоцитарный**) гастрит.
 - 4.4. **Эрозивно-геморрагический** гастрит и дуоденит.

К острым относятся плоские эрозии, сроки **эпителизации** которых не превышают 2-7 дней; к хроническим — эрозии, не подвергающиеся обратному развитию в течение 30 дней и более (Walk, 1991).

Клиническая картина

Больные, страдающие эрозиями желудка и **12-перстной** кишки, жалуются на боли в **эпигастральной** области, возникающие через 1-1.5 ч после еды, изжогу, тошноту, отрыжку, нередко рвоту. При объективном исследовании больных можно отметить похудание (при длительном существовании эрозий), которое обусловлено снижением аппетита, иногда отказом от еды в связи с боязнью появления болей и рвоты. При пальпации живота можно выявить локальную болезненность в эпигастральной области. Таким образом, характерной особенностью эрозий **гастродуоденальной** области является язвенно-подобная клиническая симптоматика.

Примерно у 20% больных с эрозиями гастродуоденальной области (чаще острыми) наблюдаются желудочные кровотечения. Они проявляются черным кашицеобразным стулом (меленой), реже — рвотой с примесью крови или «кофейной **гушей**». При выраженном кровотечении может наступить **коллаптоидное** состояние и развиваться анемия. Однако значительно чаще наблюдаются скрытые (оккультные) кровотечения, что проявляется общей

слабостью, медленно прогрессирующей железодефицитной анемией, наличием скрытой крови в кале.

Лабораторно-инструментальные данные

1. При ФЭГДС выделяют два основных типа эрозий:

- плоские (острые, геморрагические, неполные) — поверхностные дефекты слизистой оболочки (точечные, линейные, полигональные) обычно до 0.5 см в диаметре; они могут быть единичными или множественными, покрыты свежей кровью, солянокислым **гематином** или фибрином. Эти изменения выявляются на фоне гиперемизированной и отечной слизистой оболочки; реже она оказывается неизменной;
- хронические (полные, **возвышающиеся**) эрозии — в виде небольших выбуханий слизистой оболочки с приподнятыми по всей окружности краями и углублением в центре; они могут быть покрыты фибриновым налетом и напоминают изменения кожи при оспе (**«вариолоформные эрозии»**).

ФЭГДС позволяет различать зрелые и незрелые хронические полные эрозии. К незрелым полным эрозиям относят те, у которых на вершине имеется лишь венчик гиперемии. Зрелыми считаются полные эрозии при наличии признаков **десквамации** и некроза (В. Б. Гриневич, Ю. П. Успенский, 1998). Незрелые эрозии наблюдаются в фазе ремиссии, зрелые — в фазе обострения.

Эрозии желудка следует тщательно дифференцировать с эрозивно-язвенной формой рака, для чего обязательно следует проводить биопсию из подозрительных участков слизистой оболочки с последующим морфологическим исследованием.

Необходимо также проводить исследования, направленные на обнаружение **хеликобактерий** (см. гл. «Хронический гастрит»).

2. Рентгенологическое исследование: при использовании методики двойного контрастирования желудка в сочетании с дозированной компрессией на переднюю брюшную стенку можно выявить эрозии в виде небольших округлых возвышений диаметром 1-3 мм с небольшим скоплением контрастного вещества в центре.

3. ОАК: при скрытых или явных **желудочнокишечных** кровотечениях развивается железодефицитная анемия с характерными лабораторными признаками:

- снижением содержания эритроцитов и гемоглобина;
- **гипохромией** эритроцитов;
- низким цветным показателем;
- **анизоцитозом, пойкилоцитозом;**
- снижением содержания железа в крови.

4. Анализ кала на скрытую кровь: при occultных кровотечениях из эрозий **гастроудоденальной** области реакция на скры-

тую кровь в кале положительная.

5. Исследование секреторной функции желудка: наиболее часто секреторная функция желудка нормальная или повышенная. Методику исследования секреторной функции желудка см. в гл. «Хронический гастрит».

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь.
3. ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка.
4. Диагностика **хеликобактерной** инфекции.
5. Исследование секреторной функции желудка.
6. БАК: определение содержания в крови железа, билирубина, общего белка и белковых фракций, **аминотрансфераз**, мочевины, **креатинина**.
7. Рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь — самостоятельное (первичное) хроническое рецидивирующее заболевание **гастродуоденальной** области с образованием язв желудка и **12-перстной** кишки.

В индустриально развитых странах язвенной болезнью страдает 6-10% взрослого населения (**Е. С. Рысс, Ю. И. Фишзон-Рысс, 1995**), при этом преобладает дуоденальная язва по сравнению с желудочной.

Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение мужчин и женщин составляет 4:1).

В молодом возрасте чаще встречается язва 12-перстной кишки, в старшем возрасте — язва желудка. Среди жителей города язвенная болезнь встречается чаще, чем среди сельского населения.

Факторы, предрасполагающие к развитию язвенной болезни

В настоящее время выделена группа факторов, которые предрасполагают к развитию язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Среди них наиболее значимым является наследственная предрасположенность. Она выявляется у больных дуоденальной язвой в 30-40% и значительно реже при язве желудка. Установлено, что распространенность язвенной болезни у родственников **пробандов** в 5-10 раз **выше**, чем у родственников здоровых людей (**Ф. И. Комаров, А. В. Калинин, 1995**). Наследственные язвы чаще обостряются и чаще дают кровотечения. Предрасположенность к дуоденальной язве передается по мужской линии.

Выделяют следующие генетические маркеры язвенной болезни:

- увеличенное количество **обкладочных** клеток в железах желудка и вследствие этого стойко высокий уровень соляной кислоты в желудочном соке;
- высокое содержание в сыворотке крови **пепсиногенов I, II** и так называемой **«ульцерогенной»** фракции **пепсиногена** в желудочном содержимом;
- повышенное высвобождение **гастрина** в ответ на прием пищи;
- повышение чувствительности обкладочных клеток к **гастрину** и нарушение механизма обратной связи между выработкой соляной кислоты и освобождением гастрина;
- наличие **O (I)** группы крови, что увеличивает риск развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки на 35% по сравнению с лицами, имеющими другие группы крови; существует мнение, что при **O (I)** группе крови на слизистой оболочке желудка **экспрессированы** мембранные адгезивные рецепторы к

Helicobacter в значительно большей степени, чем у людей с другими группами крови;

- выявление **HLA-антигенов В₁₅, В₅, В₃₅**;
- снижение активности **α_1 -антитрипсина** и дефицит **α_2 -макроглобулина**, при этом риск заболеть язвенной болезнью повышается в 1.5-3 раза; нормальный уровень этих веществ защищает слизистую оболочку **гастродуоденальной** зоны от действия **протеолитических** ферментов;
- неспособность секретировать в желудок **агглютиногены** крови **AB** и отсутствие их в слюне (несекреторный статус); в этой ситуации риск заболеть язвенной болезнью повышается на **40-50%**. Эти агглютиногены при нормальном их содержании защищают слизистую оболочку желудка от воздействия агрессивных факторов;
- генетически обусловленный дефицит в желудочной слизи **фугогликопротеинов** — основных **гастропротекторов**;
- нарушение продукции секреторного иммуноглобулина А;
- отсутствие кишечного компонента и снижение индекса В щелочной **фосфатазы**;
- отсутствие 3-й фракции **холинэстеразы**;
- способность ощущать вкус **фенилтиокарбамида**;
- характерная **дерматоглифическая** картина.

Этиология

Основными этиологическими факторами язвенной болезни желудка и **12-перстной** кишки являются следующие:

*Инфицирование *Helicobacter pylori**

В настоящее время этот **фактор** большинством гастроэнтерологов признается ведущим в развитии язвенной болезни.

Инфекция *Helicobacter pylori* — одна из самых распространенных инфекций. Этот микроорганизм является причиной хронического **хеликобактерного** гастрита, а также ведущим фактором патогенеза язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, лимфомы желудка низкой степени злокачественности и рака желудка. **Хеликобактерии** считаются канцерогенами I класса. Возникновение язв 12-перстной кишки почти в 100% случаев связано с инфицированием и колонизацией *Helicobacter pylori*, а язвы желудка обусловлены этим микроорганизмом в 80-90% случаев.

Острые и хронические психоэмоциональные стрессовые ситуации

Отечественные патофизиологи издавна уделяли большое внимание этому этиологическому фактору в развитии язвенной болезни. С уточнением роли **хеликобактерий** нервно-психическим стрессовым ситуациям стали придавать значительно меньшее зна-

чение, а некоторые ученые стали считать, что язвенная болезнь вообще не связана с этим фактором. Однако клиническая практика знает немало примеров ведущей роли нервных потрясений, психоэмоциональных стрессов в развитии язвенной болезни и ее обострений. Теоретическое и экспериментальное обоснование огромного значения нервно-психического фактора в развитии язвенной болезни сделано в фундаментальных работах Г. Селье об общем адаптационном синдроме и влиянии «стресса» на организм человека.

По образному выражению А. Limbach «стресс — это веревка с петлей вокруг желудка».

Алиментарный фактор

В настоящее время считается, что роль алиментарного фактора в развитии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки не только не является определяющей, но и строго не доказана вообще. Однако предполагается, что раздражающая, очень острая, **пряная**, грубая, слишком горячая или холодная пища вызывает чрезмерную желудочную секрецию, в том числе и избыточное образование соляной кислоты. Это может способствовать реализации **ульцерогенного** действия других этиологических факторов.

Злоупотребление алкоголем и кофе, курение

Роль алкоголя и курения в развитии язвенной болезни окончательно не доказана. Ведущая роль этих факторов в ульцерогенезе проблематична, хотя бы потому, что язвенная болезнь очень часто встречается и среди лиц, которые не употребляют алкоголь и не курят и, наоборот, далеко не всегда развивается у тех, кто страдает этими вредными привычками.

Однако совершенно определенно установлено, что у курящих язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки встречается в 2 раза чаще по сравнению с некурящими. Никотин вызывает сужение сосудов желудка и ишемию слизистой оболочки желудка, усиливает его секреторную способность, вызывает гиперсекрецию соляной кислоты, способствует повышению концентрации **пепсина-І**, ускорению эвакуации пищи из желудка, снижает давление в **пилорическом** отделе и создает условия для формирования **гастродуоденального** рефлюкса. Наряду с этим никотин ингибирует образование основных факторов защиты слизистой оболочки желудка — желудочной слизи и **простагландинов**, а также снижает секрецию бикарбонатов поджелудочной железы.

Алкоголь также стимулирует секрецию соляной кислоты и нарушает образование защитной желудочной слизи, значительно снижает **резистентность** слизистой оболочки желудка и вызывает развитие хронического гастрита.

Чрезмерное употребление кофе оказывает неблагоприятное влияние на желудок, что связано с тем, что кофеин стимулирует

секрецию соляной кислоты и способствует развитию ишемии слизистой оболочки желудка.

Злоупотребление алкоголем, кофе и курение, возможно, не являются первопричинами язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, но несомненно предрасполагают к ее развитию и вызывают обострение заболевания (особенно алкогольные эксцессы).

Влияние лекарственных средств

Известна целая группа лекарственных препаратов, способных вызвать развитие острой язвы желудка или (реже) 12-перстной кишки. Это ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства (прежде всего, **индометацин**), резерпин, **глюкокортикоиды**.

Ацетилсалициловая кислота оказывает прямое **некротизирующее** влияние на слизистую оболочку желудка, а также подавляет образование слизистой оболочкой желудка защитных **простагландинов**. Такое же влияние оказывают и другие нестероидные противовоспалительные средства. Кроме того, ацетилсалициловая кислота нарушает образование защитной слизи, усиливает обратную диффузию водородных ионов в **интерстициальное** межклеточное пространство. В свою очередь, это способствует высвобождению **гистамина** из тучных клеток, что приводит к резкому повышению проницаемости капилляров, способствует развитию кровотечений.

Резерпин стимулирует секрецию соляной кислоты, способствует развитию язвы желудка у многих больных.

Глюкокортикоидные препараты нарушают микроциркуляцию, снижают способность к регенерации слизистой оболочки желудка, а также стимулируют секрецию пепсина и соляной кислоты, что приводит к развитию язвы.

В настоящее время сформировалась точка зрения, что вышеназванные лекарственные средства вызывают развитие острой язвы желудка или 12-перстной кишки или способствуют обострению хронической язвы.

Как правило, после прекращения приема лекарственного **ульцерогенного** препарата язвы быстро заживают.

Заболевания, способствующие развитию язвенной болезни

Развитию язвенной болезни способствуют следующие заболевания:

- хронический **обструктивный** бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких (при этих заболеваниях развивается дыхательная недостаточность, **гипоксемия**, ишемия слизистой оболочки желудка и снижение активности его защитных факторов);
- заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся развитием **гипоксемии** и ишемии органов и тканей, в том числе желудка;

- цирроз печени;
- заболевания поджелудочной железы.

Патогенез

В настоящее время принято считать, что язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки развивается вследствие нарушения равновесия между факторами агрессии желудочного сока и факторами защиты слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки в сторону преобладания факторов агрессии (рис. 7). В норме равновесие между факторами агрессии и защиты поддерживаются согласованным взаимодействием нервной и эндокринной системы.

Агрессивные факторы

Хеликобактерная инфекция

В настоящее время **хеликобактерная** инфекция признается ведущим этиологическим и патогенетическим фактором язвенной болезни. Сейчас общепринята точка зрения, согласно которой хеликобактерная инфекция вызывает активный гастрит и дуоденит, соответственно снижение **резистентности** слизистой оболочки желудка в зоне воспаления за счет атрофии, метаплазии и повреждения ее агрессивными факторами, и далее развитие язвенного дефекта (рис. 8)

В настоящее время установлено, что **хеликобактерии** у человека присутствуют многие годы, а нередко и всю жизнь, и вызываемые ими хронический активный гастрит и дуоденит могут трансформироваться в язву желудка и 12-перстной кишки.

Подробно о **хеликобактерной** инфекции см. гл. «Хронический гастрит».

Гиперпродукция соляной кислоты и пепсина

Гиперпродукции соляной кислоты и пепсина отводится огромная роль в развитии язвенной болезни. Повышенная секреция соляной кислоты **обкладочными** клетками и пепсина главными клетками имеет наибольшее значение в развитии язвы 12-перстной кишки и **препилорической** области. У больных дуоденальной язвой **базальная** продукция соляной кислоты увеличена в 2-3 раза, а максимальная секреция — в 1.5 раза по сравнению с нормой. Также значительно увеличена и ночная продукция соляной кислоты, иногда даже в большей мере, чем днем.

Часто повышено также образование пепсина главными клетками желудочных желез, однако это оказывает меньшее повреждающее влияние на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки по сравнению с гиперпродукцией соляной кислоты.



Рис. 7. Роль агрессивных и защитных факторов в развитии язвенной болезни (по Е. С. Рысу, Ю. И. Фишзон-Рысу с изменениями, 1995)

Основными причинами, вызывающими гиперпродукцию соляной кислоты и пепсина, являются:

- увеличение количества париетальных и главных клеток;
- усиление тонуса блуждающего нерва, который является секреторным нервом для желудка;
- увеличение секреции **гастрина** и его стимулирующего влияния на желудочные железы;



Рис. 8. Патогенетическое значение хеликобактерной инфекции в развитии язвенной болезни.

- повышение чувствительности секреторных клеток желудочных желез как к **повышенной**, так и к нормальной нервной и гуморальной стимуляции.

Проульцерогенные алиментарные факторы

Под проульцерогенными алиментарными факторами как факторами агрессии понимают травмирующее влияние на слизистую оболочку **гастродуоденальной** области химических, термических и механических свойств пищи. В настоящее время считают, что эти факторы не столько обладают **ульцерогенной** активностью, сколько способствуют развитию язвы желудка или 12-перстной кишки.

Обратная диффузия водородных ионов

Обратная диффузия водородных ионов в **гастродуоденальную** слизистую оболочку из желудочного содержимого имеет большое значение в развитии, прежде всего, язвы желудка. Концентрация водородных ионов в желудочном содержимом в миллион раз выше, чем в крови и, естественно, проникая в слизистую оболочку гастродуоденальной области в такой высокой концентрации, они вызывают значительное ее повреждение. Во многом это обусловлено выделением большого количества гистамина и других биологически активных веществ из тучных клеток под влиянием диффундированных H^+ -ионов.

Гастродуоденальная дисмоторика, дуоденогастральный рефлюкс

В развитии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки большую роль играет нарушение гастродуоденальной моторики. Это выражается в следующих вариантах моторной дисфункции желудка и 12-перстной кишки.

Дуоденогастральный рефлюкс

При **дуоденогастральном рефлюксе** происходит забрасывание содержимого **12-перстной** кишки в желудок.

Это содержимое оказывает агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка. Смесь желчи с панкреатическим соком приводит к образованию **лизолецитина**, который токсически влияет на клетки слизистой оболочки желудка, повреждая ее. Сама желчь также непосредственно оказывает повреждающее влияние на слизистую оболочку. Под влиянием дуоденального содержимого страдает защитный слизистый барьер, увеличивается обратная диффузия водородных ионов, что приводит к образованию язвы.

Снижение моторной функции желудка и длительная задержка желудочного содержимого

Такой вариант моторной дисфункции описан Dragstedt в 1961 г. При этом предполагалось, что ослабление моторики желудка приводит к стазу его содержимого, растяжению **антрального** отдела и гиперпродукции **гастрина**. Это приводит к желудочной гиперсекреции. Ослабление моторной функции желудка увеличивает продолжительность контакта кислого желудочного содержимого с его стенкой. В результате создаются предпосылки для возникновения язвы. Однако в настоящее время такой тип дисфункции считается малохарактерным для язвенной болезни. Тем не менее, подобная ситуация может возникать при **дуоденальной гипертензии** и **дуоденостазе** (см. раздел «Патогенез язвенной болезни по Я. Д. Витебскому»).

Ускорение моторно-эвакуаторной функции желудка

При ускорении моторно-эвакуаторной функции желудка создаются условия для интенсивного поступления кислого желудочного содержимого в **12-перстную** кишку и длительного его контакта со слизистой оболочкой кишки.

При недостаточной **ощелачивающей** способности содержимого 12-перстной кишки создаются условия для действия агрессивных факторов желудочного сока и образования дуоденальной язвы.

Аутоиммунная агрессия

В последние годы показано значение иммунных механизмов в развитии язвенной болезни. Поврежденная слизистая оболочка в области язвы приобретает свойства **аутоантигена**, способствуя таким образом развитию аутоиммунного конфликта и **прогрессированию** язвенной болезни. Однако значение иммунных нарушений в патогенезе язвенной болезни признается далеко не всеми исследователями.

Защитные факторы

Резистентность гастродуоденальной системы

Защитный слизистый барьер

Защитный слизистый барьер имеет два компонента: слой видимой нерастворимой слизи («первая линия защиты») и слой эпителиальных клеток слизистой оболочки («вторая линия защиты»).

Слой видимой нерастворимой слизи состоит из мукополисахаридов и гликопротеинов, имеет консистенцию геля. Основными компонентами слизи являются преимущественно фукогликопротеины и N-ацетилнейраминавая кислота.

Основной задачей этого слоя является создание защитного барьера против проникновения водородных ионов и пепсиногена вглубь слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.

Под слоем защитного геля находятся бикарбонаты, секретруемые клетками эпителия слизистой оболочки желудка. Эти бикарбонаты также противодействуют проникновению водородных ионов в слизистую оболочку желудка.

Под слоем слизи располагается слой поверхностного эпителия; эти два слоя тесно связаны между собой коллоидными тяжами.

Структура слизисто-бикарбонатного барьера представлена на рис. 9.

Слизисто-бикарбонатный барьер (т.е. слой слизи и расположенные под ним бикарбонаты) является основным компонентом **цитопротекции** — т.е. защиты эпителия слизистой оболочки. Секреция бикарбонатов идет параллельно секреции соляной кислоты: чем больше продуцируется соляной кислоты (и, следовательно, водородных ионов H^+), тем больше бикарбонатов вырабатывается клетками слизистой оболочки. Продукция и соляной кислоты (водородных ионов) и бикарбонатов регулируется блуждающим нервом, при этом влияние блуждающего нерва на продукцию соляной

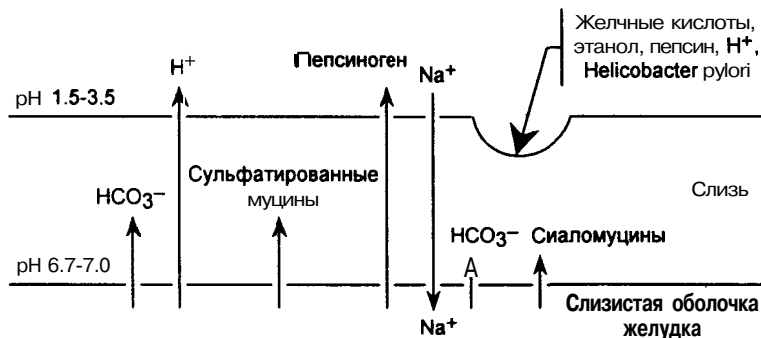


Рис. 9. Структура слизисто-бикарбонатного барьера (по Л. И. Аруину и соавт., 1993).

кислоты реализуется через **M₂-холинорецепторы**, а регуляция выработки бикарбонатов — через **M₁-холинорецепторы**.

В **фундальном** отделе желудка секреция бикарбонатов осуществляется клетками слизистой оболочки, а в **антральном** отделе 30-40% бикарбонатов поступает в просвет желудка из кровотока, остальные — продуцируются клетками слизистой оболочки.

В **12-перстной** кишке секреция бикарбонатов осуществляется так же, как в антральном отделе и, кроме того, определенное количество бикарбонатов поступает в составе панкреатического сока.

Секреция бикарбонатов в 12-перстной кишке стимулируется эндогенными опиатными соединениями — **энкефалинами**.

При язвенной болезни защитный **слизисто-бикарбонатный** барьер нарушается: снижается общая продукция слизи, меняется ее качественный состав (уменьшается содержание в слизи **фукогликопротеидов**), снижается секреция бикарбонатов. Указанные изменения способствуют проникновению водных ионов в слизистую оболочку желудка, что предрасполагает к ее изъязвлению.

Активная регенерация поверхностного эпителия

Слизистая оболочка желудка относится к быстро обновляющимся, регенерирующим тканям. Клетки слизистой оболочки обновляются каждые 3-5 суток. При язве желудка способность к регенерации или снижается или может быть **сохранена**, но регенерирующий эпителий плохо дифференцирован, не полноценен, не устойчив; убывающие эпителиальные клетки слизистой оболочки не восполняются в достаточной мере, развивается ее атрофия. В то же время сохранившиеся участки слизистой оболочки продолжают вырабатывать соляную кислоту и пепсин. Эти агрессивные факторы оказывают **ульцерогенное** влияние на участки атрофии (участки с резко сниженной регенераторной способностью). Такая ситуация чаще всего наблюдается при распространении **антральной** формы гастрита (как правило, **хеликобактерного**) на тело желудка. При этом язва обычно развивается на границе **интактной** и пораженной **гастритическим** процессом слизистой оболочки желудка.

Таким образом, нарушение активной регенерации поверхностного эпителия слизистой оболочки является важнейшим патогенетическим фактором язвенной болезни.

Хронический **хеликобактерный** гастрит, с точки зрения выраженного нарушения регенерации, является **предъязвленным** состоянием.

Оптимальное кровоснабжение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки

Оптимальное кровоснабжение является обязательным условием для нормальной регенерации эпителия, нормального состояния защитного слизистого барьера и **резистентности** слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. При ухудшении кровоснабжения возникает ишемия слизистой оболочки и агрессивные фак-

торы легко реализуют свое **ульцерогенное** влияние. Нередко в зоне язвы обнаруживают склеротическое поражение **артериол** и их облитерацию, расширение вен, капилляров, нарушение микроциркуляции. Наиболее часто такие изменения сосудов наблюдаются при сахарном диабете, гипертонической болезни, распространенном атеросклерозе. Ведущая роль сосудистых поражений признается в развитии, прежде всего, симптоматических **гастродуоденальных** язв при вышеназванных болезнях.

Антродуоденальный кислотный тормоз

Сущность **антродуоденального** кислотного тормозного механизма заключается в том, что при снижении уровня pH желудочного сока до 2.5-2.0 и менее включаются механизмы, **ингибирующие** продукцию соляной кислоты и препятствующие эвакуации кислого содержимого в **12-перстную** кишку. Важнейшими среди них являются **гастроинтестинальные** гормоны соматостатин, **энтерогастрон**, секретин и **глюкагоноподобные** пептиды (см. ниже), а также **запирательный** рефлекс привратника, возникающий при попадании кислого содержимого в 12-перстную кишку.

При язвенной болезни **антродуоденальный** тормозной механизм довольно часто нарушается, что способствует как избыточной продукции соляной кислоты желудком, так и чрезмерному поступлению ее в просвет 12-перстной кишки и созданию в ней, таким образом, кислой среды. Дуоденальный эпителий обладает значительно меньшей устойчивостью к действию агрессивного **кислотно-пептического** фактора по сравнению с желудочным, и указанные нарушения приводят к изъязвлению слизистой оболочки 12-перстной кишки.

Локальный синтез защитных простагландинов, эндорфинов и энкефалинов и других медиаторов защиты

Слизистая оболочка желудка секретирует ряд медиаторов защиты от агрессивных факторов. Наиболее активными из них являются **простагландины** (производные полиненасыщенных жирных кислот). Простагландины могут **секретироваться** главными, добавочными и **обкладочными** (париетальными) клетками. Схема образования простагландинов представлена на рис. 10.

Простагландины (**простагландин E₂**) способствуют защите слизистой оболочки желудка посредством угнетения активности париетальных клеток (и следовательно, снижения продукции соляной кислоты), стимулирования секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии водородных ионов и ускорения клеточного обновления (М. Хендерсон, 1997).

Важное значение в качестве фактора защиты приобретает продукция слизистой оболочкой желудка факторов роста (**эпидермального фактора роста** и **α -трансформирующего фактора роста**),

кислоты реализуется через **M₂-холинорецепторы**, а регуляция выработки бикарбонатов — через **M₁-холинорецепторы**.

В **фундальном** отделе желудка секреция бикарбонатов осуществляется клетками слизистой оболочки, а в **антральном** отделе 30-40% бикарбонатов поступает в просвет желудка из кровотока, остальные — продуцируются клетками слизистой оболочки.

В **12-перстной** кишке секреция бикарбонатов осуществляется так же, как в антральном отделе и, кроме того, определенное количество бикарбонатов поступает в составе панкреатического сока.

Секреция бикарбонатов в 12-перстной кишке стимулируется эндогенными опиатными соединениями — **энкефалинами**.

При язвенной болезни защитный **слизисто-бикарбонатный** барьер нарушается: снижается общая продукция слизи, меняется ее качественный состав (уменьшается содержание в слизи **фугогликопротеидов**), снижается секреция бикарбонатов. Указанные изменения способствуют проникновению водных ионов в слизистую оболочку желудка, что предрасполагает к ее изъязвлению.

Активная регенерация поверхностного эпителия

Слизистая оболочка желудка относится к быстро обновляющимся, регенерирующим тканям. Клетки слизистой оболочки обновляются каждые 3-5 суток. При язве желудка способность к регенерации или снижается или может быть **сохранена**, но регенерирующий эпителий плохо дифференцирован, не полноценен, не устойчив; убывающие эпителиальные клетки слизистой оболочки не восполняются в достаточной мере, развивается ее атрофия. В то же время сохранившиеся участки слизистой оболочки продолжают вырабатывать соляную кислоту и пепсин. Эти агрессивные факторы оказывают **ульцерогенное** влияние на участки атрофии (участки с резко сниженной регенераторной способностью). Такая ситуация чаще всего наблюдается при распространении **антральной** формы гастрита (как правило, **хеликобактерного**) на тело желудка. При этом язва обычно развивается на границе **интактной** и пораженной **гастритическим** процессом слизистой оболочки желудка.

Таким образом, нарушение активной регенерации поверхностного эпителия слизистой оболочки является важнейшим патогенетическим фактором язвенной болезни.

Хронический **хеликобактерный** гастрит, с точки зрения выраженного нарушения регенерации, является **предъязвенным** состоянием.

Оптимальное кровоснабжение слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки

Оптимальное кровоснабжение является обязательным условием для нормальной регенерации эпителия, нормального состояния защитного слизистого барьера и **резистентности** слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. При ухудшении кровоснабжения возникает ишемия слизистой оболочки и агрессивные фак-

торы легко реализуют свое **ульцерогенное** влияние. Нередко в зоне язвы обнаруживают склеротическое поражение **артериол** и их облитерацию, расширение вен, капилляров, нарушение микроциркуляции. Наиболее часто такие изменения сосудов наблюдаются при сахарном диабете, гипертонической болезни, распространенном атеросклерозе. Ведущая роль сосудистых поражений признается в развитии, прежде всего, симптоматических **гастродуоденальных** язв при вышеперечисленных болезнях.

Антродуоденальный кислотный тормоз

Сущность **антродуоденального** кислотного тормозного механизма заключается в том, что при снижении уровня pH желудочного сока до 2.5-2.0 и менее включаются механизмы, **ингибирующие** продукцию соляной кислоты и препятствующие эвакуации кислого содержимого в **12-перстную** кишку. Важнейшими среди них являются **гастроинтестинальные** гормоны соматостатин, **энтерогастрон**, секретин и **глюкагоноподобные** пептиды (*см ниже*), а также **запирательный** рефлекс привратника, возникающий при попадании кислого содержимого в 12-перстную кишку.

При язвенной болезни **антродуоденальный** тормозной механизм довольно часто нарушается, что способствует как избыточной продукции соляной кислоты желудком, так и чрезмерному поступлению ее в просвет 12-перстной кишки и созданию в ней, таким образом, кислой среды. Дуоденальный эпителий обладает значительно меньшей устойчивостью к действию агрессивного кислотно-пептического фактора по сравнению с желудочным, и указанные нарушения приводят к изъязвлению слизистой оболочки 12-перстной кишки.

Локальный синтез защитных простагландинов, эндорфинов и энкефалинов и других медиаторов защиты

Слизистая оболочка желудка **секретирует** ряд медиаторов защиты от агрессивных факторов. Наиболее активными из них являются **простагландины** (производные полиненасыщенных жирных кислот). Простагландины могут **секретироваться** главными, добавочными и **обкладочными** (париетальными) клетками. Схема образования простагландинов представлена на рис. 10.

Простагландины (**простагландин E_2**) способствуют защите слизистой оболочки желудка посредством угнетения активности париетальных клеток (и следовательно, снижения продукции соляной кислоты), стимулирования секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии водородных ионов и ускорения клеточного обновления (М. Хендерсон, 1997).

Важное значение в качестве фактора защиты приобретает продукция слизистой оболочкой желудка факторов роста (**эпидермального фактора роста и α -трансформирующего фактора роста**),

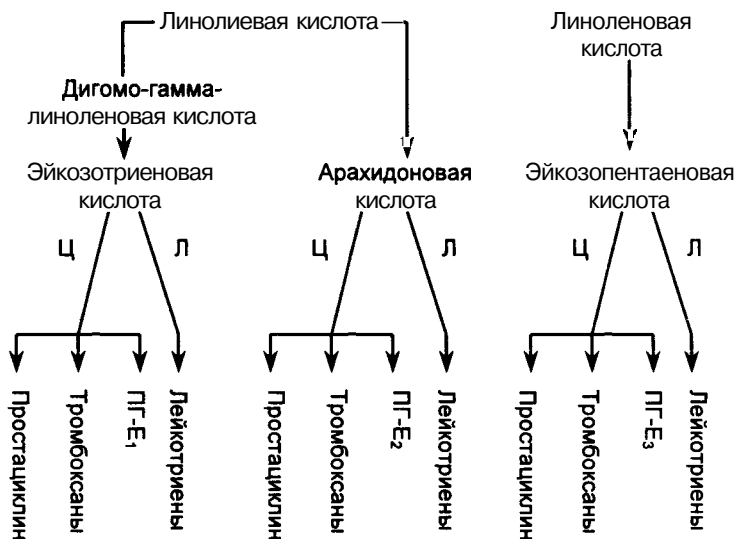


Рис. 10. Схема образования **простагландинов** (по Л. И. Аруину и соавт., 1993). Ц — **циклооксигеназа**; Л — **липооксигеназа**.

принимающих участие в регенерации эпителия слизистой оболочки.

Защитную роль играют также синтезируемые локально **энкефалины**, угнетающие секрецию соляной кислоты.

При развитии язвенной болезни снижение локальной продукции простагландинов и других медиаторов защиты имеет важное патогенетическое значение.

Противоульцерогенные алиментарные факторы

Роль этого фактора в этиологии и патогенезе язвенной болезни не так уж велика, однако при лечении больных его целесообразно учитывать. В последние годы продукты питания стали подразделять на **проульцерогенные** (способствующие развитию язвы) и **Противоульцерогенные** (предохраняющие слизистую оболочку желудка от изъязвления).

К **противоульцерогенным** можно отнести продукты, богатые пищевыми волокнами, содержащимися в оболочках зерен, в крупах. Это гречневая, овсяная крупы; соевая и кукурузная мука. К противоульцерогенным продуктам можно отнести также молоко, творог. Однако следует учесть, что у большей части населения имеется дефицит фермента **лактазы**, расщепляющей молочный сахар лактозу, что проявляется индивидуальной непереносимостью молока.

К проульцерогенным относятся **грубые**, острые, раздражающие продукты, возбуждающие желудочную гиперсекрецию.

Роль нейроэндокринных факторов в патогенезе язвенной болезни

В патогенезе язвенной болезни участвуют:

- парасимпатический отдел вегетативной нервной системы;
- **симпатоадреналовая** система;
- система гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы;
- **гастроинтестинальные** гормоны.

Дисфункция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

Как правило, при язвенной болезни имеет место гиперфункция блуждающего нерва, что приводит к развитию следующих явлений:

- усиливается перистальтика и тонус желудка, наблюдается хаотичное, беспорядочное поступление в **12-перстную** кишку кислого желудочного содержимого, которое не успевает нейтрализоваться щелочным дуоденальным содержимым;
- увеличивается секреция соляной кислоты **обкладочными** клетками и пепсина главными клетками желудочных желез, что усиливает переваривающую способность желудочного сока;
- увеличивается секреция **гастрина**, что в свою очередь стимулирует секрецию соляной кислоты.

Дисфункция симпатоадреналовой системы

Повышение активности симпатоадреналовой системы имеет меньшее значение в развитии язвенной болезни и редко бывает клинически выражено.

При гиперфункционировании симпатоадреналовой системы наблюдаются следующие явления:

- снижается тонус и замедляется эвакуация из желудка, увеличивается пребывание пищи в области привратника (**антральный** стаз), что может стимулировать продукцию гастрина **G-клетками антрального** отдела и, следовательно, желудочную гиперсекрецию;
- нарушается **замыкательный** рефлекс привратника, что создает условия для заброса дуоденального содержимого в желудок и повреждения слизистой оболочки желудка детергентами дуоденального сока.

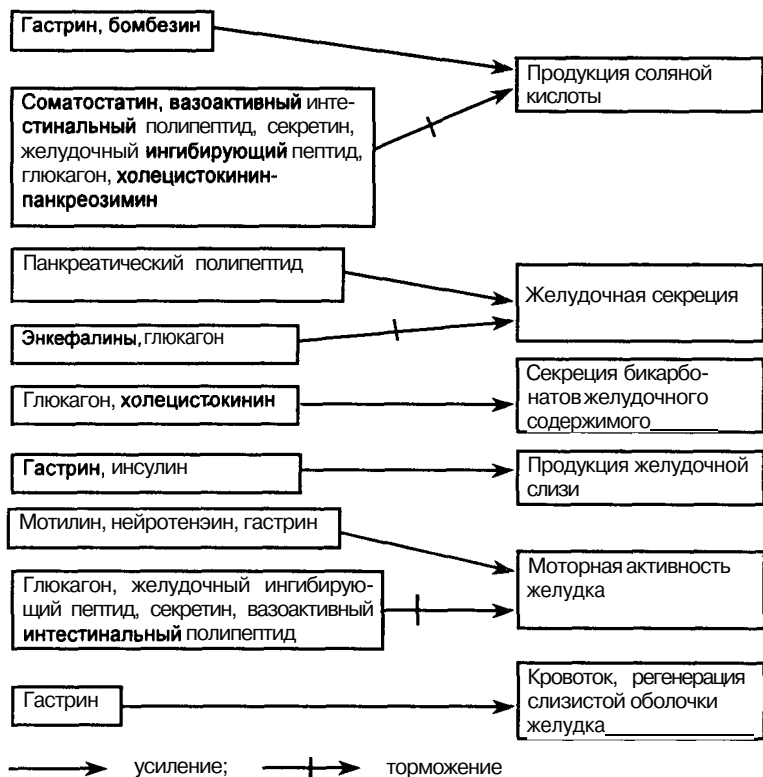


Рис. 11. Влияние *гастроинтестинальных* гормонов на желудок.

Дисфункция системы гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы

Гипоталамус играет регулирующую роль в функционировании эндокринной и вегетативной нервной систем. Дисфункция гипоталамуса способствует развитию дисфункции вегетативной нервной системы и периферических эндокринных желез (в первую очередь надпочечников, щитовидной железы, половых желез). Однако следует заметить, что дисфункция названных эндокринных желез при язвенной болезни не так велика, чтобы играть заметную роль в патогенезе язвенной болезни. Известно, что **глюкокортикоидные** и **тиреоидные** гормоны усиливают секреторную активность желудочных желез и, таким образом, способствуют развитию язвенной болезни. У ряда больных можно констатировать повышение **глюкокортикоидной** активности надпочечников, увеличение чувствительности желудочных желез к **тиреоидным** гормонам и

некоторое снижение функции половых желез. Однако, как правило, эти изменения выражены не резко. Гораздо большее значение имеет повышение функции **инсулярного** аппарата и **паращитовидных** желез. Эти гормоны отчетливо стимулируют желудочную секрецию и могут иметь значение в патогенезе язвенной болезни.

Дисфункция гастроинтестинальной эндокринной системы

Гастроинтестинальные гормоны оказывают регулирующее влияние на различные функции желудочнокишечного тракта, в том числе секреторную и моторную функции желудка (см. гл. «Хронические гастриты»).

Влияние **гастроинтестинальных** гормонов на функции желудка представлено на рис. 11.

Гастроинтестинальные гормоны оказывают многогранное влияние на функцию желудка, на соотношение защитных и агрессивных факторов. Поэтому логично предполагать значимость дисфункции гастроинтестинальной эндокринной системы в патогенезе язвенной болезни (В. М. Успенский, 1982; П. К. Климов, 1987). Научные исследования в этом отношении еще не завершены.

Таким образом, в развитии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки имеет значение нарушение соотношения агрессивных и защитных факторов с преобладанием первых. Реализации этого дисбаланса способствуют дисфункция парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, нарушение функционирования системы гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы и гастроинтестинальной эндокринной системы (рис. 12).

Патогенез язвенной болезни по Я. Д. Витебскому

В основе развития язвенной болезни по Я. Д. Витебскому (1975) лежат хроническое нарушение дуоденальной проходимости (ХНДП) и дуоденальная **гипертензия**. Различают следующие формы ХНДП:

- **артериомезентериальная** компрессия (**сдавление** 12-перстной кишки **мезентериальной** артерией или **мезентериальными** лимфоузлами);
- **дистальный перидуоденит** (в результате воспалительного и **рубцового** поражения связки Трейтца);
- проксимальный периеюнит;
- проксимальный перидуоденит;
- тотальный **рубцовый** перидуоденит.

При **субкомпенсированной** ХНДП (истощение моторики 12-перстной кишки и повышение в ней давления) развивается функциональная недостаточность привратника, антиперистальтические движения 12-перстной кишки, эпизодический сброс дуоденального щелочного содержимого с желчью в желудок. В связи с необходимостью его нейтрализации повышается продукция соля-

ной кислоты, этому способствует активация желчью **гастринпродуцирующих** клеток и увеличение секреции **гастрина**. Кислое желудочное содержимое поступает в **12-перстную** кишку, вызывая развитие вначале дуоденита, затем язвы 12-перстной кишки.

При **декомпенсированной ХНДП** (истощение моторики 12-перстной кишки, дуоденальный стаз) наблюдаются постоянное зияние привратника и заброс дуоденального содержимого в желудок. Нейтрализоваться оно не успевает, в желудке доминирует щелочное содержимое, развивается кишечная метаплазия слизистой **оболочки**, проявляется **детергентное** действие желчи на защитный слой слизи и формируется язва желудка. По данным Я. Д. Витебского, хроническое нарушение дуоденальной проходимости имеется при язвенной болезни желудка у 100%, при язвенной болезни 12-перстной кишки — у 97% больных.

Патоморфология

Язва желудка располагается обычно на малой кривизне в **препилорическом** и **пилорическом** отделах, реже — в **кардиальной** и **субкардиальной** зонах. В 12-перстной кишке язва чаще расположена в верхней (**бульбарной**) части, реже — **внебульбарно**.

Как **правило**, язвы имеют округлую форму и размеры от нескольких миллиметров до 5-6 см. Дно язвы гладкое, может быть шероховатое, края приподняты, плотные. Глубина язвы различна, иногда она доходит до серозного слоя, который в области язвы утолщается и нередко спаян с рядом расположенными органами — печенью, **сальником**, поджелудочной железой, поперечной ободочной кишкой.

В периоде обострения в области дна язвы развивается некроз, на поверхности некротических масс располагается фибринозный налет, слизистая оболочка вблизи язвы **гиперемирована**, отечна, зона некроза окружена грануляционной тканью.

Заживление язвы сопровождается уменьшением зоны гиперемии, отека, размеров язвы и в дальнейшем образованием рубца.

Клиническая картина неосложненной язвенной болезни

Предязвенный период

У большинства больных развитию типичной клинической картины заболевания со сформировавшейся язвой желудка или 12-перстной кишки предшествует **предязвенный** период (В. М. Успенский, 1982). Предязвенный период характеризуется появлением язвенноподобной симптоматики, однако, при этом во время эндоскопического исследования не удастся определить основной **патоморфологический** субстрат заболевания — язву. Больные в **предязвенном** периоде жалуются на боли в подложечной области натошак («голодные» боли), ночью («ночные» боли), через 1.5-2 ч после еды, изжогу, отрыжку кислым.



Рис. 12. Этиология и патогенез язвенной болезни
(Ф. И. Комаров, А. В. Калинин, 1995).

При пальпации живота отмечается локальная болезненность в **эпигастрии**, преимущественно справа. Определяются высокая секреторная активность желудка (**гиперацидитас**), повышенное содержание пепсина в желудочном соке натошак и между приемами пищи, значительное снижение **антродуоденального pH**, ускоренная эвакуация желудочного содержимого в **12-перстную** кишку (по данным ФЭГДС и рентгеноскопии желудка).

Как правило, у таких больных имеется хронический **хеликобактерный** гастрит в **пилорическом** отделе (см. гл. «Хронический гастрит») или **гастродуоденит**.

Не все исследователи согласны с выделением **предязвенного** периода (состояния). А. С. Логинов (1985) предлагает именовать больных с вышеописанным **симптомокомплексом** группой повышенного риска по язвенной болезни.

Типичная клиническая картина

Субъективные проявления

Клиническая картина язвенной болезни имеет свои особенности, связанные с локализацией язвы, возрастом больного, наличием сопутствующих заболеваний и осложнений. Тем не менее, в любой ситуации ведущими субъективными проявлениями заболевания являются болевой и диспептический синдромы.

Болевой синдром

Боль является основным симптомом язвенной болезни и характеризуется следующими особенностями.

Локализация боли. Как правило, боль локализуется в эпигастриальной области, причем при язве желудка — преимущественно в центре **эпигастрия** или слева от срединной линии, при язве **12-перстной** кишки и **препилорической** зоны — в эпигастрии справа от срединной линии.

При язвах **кардиального** отдела желудка довольно часто наблюдается атипичная локализация боли за грудиной или слева от нее (в **прекардиальной** области или области **верхушки** сердца). В этом случае следует проводить тщательную дифференциальную диагностику со стенокардией и инфарктом миокарда с обязательным выполнением электрокардиографического исследования. При локализации язвы в **постбульбарном** отделе боль ощущается в спине или правой подложечной области.

Время появления боли. По отношению ко времени приема пищи различают боли ранние, поздние, ночные и «голодные». Ранними называются боли, возникающие через 0.5-1 ч после еды, интенсивность их постепенно нарастает; боли беспокоят больного в течение 1.5-2 ч и затем по мере эвакуации желудочного содержимого постепенно исчезают.

Ранние боли характерны для язв, локализованных в верхних отделах желудка.

Поздние боли появляются через 1.5-2 ч после еды, ночные — ночью, голодные — через 6-7 ч после еды и прекращаются после того, как больной снова покушает, выпьет молоко. Поздние, ночные, голодные боли наиболее характерны для локализации язвы в **антральном** отделе и 12-перстной кишке. Голодные боли не наблюдаются ни при каком другом заболевании.

Следует помнить, что поздние боли могут быть также при хроническом панкреатите, хроническом энтерите, а ночные — при раке поджелудочной железы.

Характер боли. У половины больных боли небольшой интенсивности, тупые, приблизительно в 30% случаев интенсивные. Боли могут быть ноющие, сверлящие, режущие, схваткообразные. Выраженная интенсивность болевого синдрома при обострении язвенной болезни требует дифференциальной диагностики с острым животом.

Периодичность боли. Для язвенной болезни характерна периодичность появления боли. Обострение язвенной болезни продолжается от нескольких дней до 6-8 недель, затем наступает фаза ремиссии, во время которой больные чувствуют себя хорошо, боли их не беспокоят.

Купирование боли. Характерно **уменьшение** боли после приема **антацидов, молока**, после еды («голодные» боли), часто после рвоты.

Сезонность боли. Обострения язвенной болезни чаще наблюдаются весной и осенью. Эта «сезонность» боли особенно характерна для язвы 12-перстной кишки.

Появление боли при язвенной болезни обусловлено:

- раздражением соляной кислотой симпатических нервных окончаний в области дна язвы;
- моторными нарушениями желудка и 12-перстной кишки (пилороспазм и **дуоденоспазм** сопровождаются повышением давления в желудке и усилением сокращения его мускулатуры);
- спазмом сосудов вокруг язвы и развитием ишемии слизистой оболочки;
- снижением порога болевой чувствительности при воспалении слизистой оболочки.

Диспептический синдром

Изжога — один из наиболее частых и характерных симптомов язвенной болезни. Она обусловлена **желудочнопищеводным** рефлюксом и раздражением слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым, богатым соляной кислотой и пепсином.

Изжога может возникать в те же сроки после приема пищи, что и боли. Но у многих больных не удается отметить связи изжоги с приемом пищи. Иногда изжога может быть единственным субъективным проявлением язвенной болезни.

Поэтому при упорной изжоге целесообразно проделать ФЭГДС для исключения язвенной болезни. Однако надо помнить, что изжога может быть не только при язвенной болезни, но и при **калькулезном** холецистите, хроническом панкреатите, гастродуодените, изолированной недостаточности **кардиального** сфинктера, **диафрагмальной** грыже. Упорная изжога может быть также при стенозе привратника в связи с повышением **внутрижелудочного** давления и проявлением **гастроэзофагального** рефлюкса.

Отрыжка — довольно частый симптом язвенной болезни. Наиболее характерна отрыжка кислым, чаще она бывает при **медиагастральной**, чем при дуоденальной язве.

Появление отрыжки обусловлено одновременно недостаточностью **кард и и** и антиперистальтическими сокращениями желудка. Следует помнить, что отрыжка чрезвычайно характерна также для **диафрагмальной** грыжи.

Рвота и тошнота. Как правило, эти симптомы появляются в периоде обострения язвенной болезни. Рвота связана с повышением тонуса блуждающего нерва, усилением моторики желудка и желудочной гиперсекрецией. Рвота возникает на «высоте» болей (в период максимально выраженной боли), рвотные массы содержат кислое желудочное содержимое. После рвоты наступает облегчение самочувствия больного, боли значительно ослабевают или даже исчезают. Неоднократно повторяющаяся рвота характерна для стеноза привратника (*см. далее*) или выраженного **пилороспазма**. Больные часто сами вызывают рвоту для облегчения своего состояния.

Тошнота характерна для **медиагастральных** язв (но обычно связана с сопутствующим гастритом), а также нередко наблюдается при **постбульбарных** язвах. В то же время тошнота, как указывают Е. С. Рысс и Ю. И. Фишзон-Рысс (1995), совершенно «нехарактерна для язвы луковицы **12-перстной** кишки и скорее даже противоречит такой возможности».

Аппетит при язвенной болезни обычно хороший и может быть даже повышен. При выраженном болевом синдроме больные стараются есть редко и даже отказываются от еды из-за боязни появления боли после приема пищи («ситофобия»). Значительно реже отмечается снижение аппетита.

Нарушение моторной функции толстого кишечника

У половины больных язвенной болезнью наблюдаются запоры, особенно в периоде обострения заболевания. Запоры обусловлены следующими причинами:

- спастическими сокращениями толстой кишки;
- диетой, бедной растительной клетчаткой и отсутствием, вследствие этого, стимуляции кишечника;
- снижением физической активности;
- приемом **антацидов**: кальция карбоната, гидроокиси алюминия.

Данные объективного клинического исследования

При осмотре обращает на себя внимание астенический (чаще) или **нормостенический** тип телосложения. **Гиперстенический** тип и избыточная масса тела мало характерны для больных с язвенной болезнью.

Чрезвычайно характерны признаки вегетативной дисфункции с ярким преобладанием тонуса блуждающего нерва:

- холодные, влажные ладони, **мраморность** кожи, **дистальных** отделов конечностей;
- тенденция к **брадикардии**;
- наклонность к артериальной **гипотензии**.

Язык у больных язвенной болезнью обычно чистый. При сопутствующем гастрите и выраженных запорах язык может быть обложен.

При пальпации и перкуссии живота при неосложненной язвенной болезни выявляются следующие симптомы:

- умеренная, а в периоде обострения выраженная болезненность в **эпигастрии**, как правило, локализованная. При язве желудка болезненность локализуется в эпигастрии по средней линии или слева, при язве 12-перстной кишки — больше справа;
- **поркуторная** болезненность — симптом Менделя. Этот симптом выявляется путем отрывистой перкуссии согнутым под прямым углом пальцем по симметричным участкам **эпигастральной** области. Соответственно локализации язвы при такой перкуссии появляется локальная, ограниченная болезненность. Иногда болезненность ярче выражена на вдохе. Симптом Менделя обычно указывает на то, что язвенный дефект не ограничен слизистой оболочкой, а локализуется в пределах стенки желудка или 12-перстной кишки с развитием перипроцесса;
- локальное защитное напряжение передней брюшной стенки, более характерное для язвы 12-перстной кишки при обострении заболевания. Происхождение этого симптома объясняется раздражением висцеральной брюшины, что по механизму **висцеро-моторного** рефлекса передается на брюшную стенку. По мере купирования обострения защитное напряжение брюшной стенки прогрессивно уменьшается.

Клинические особенности заболевания в зависимости от локализации язвы**Язва кардиального и субкардиального отдела желудка**

Эти язвы локализуются или непосредственно у **пищеводно-желудочного** перехода или **дистальнее** его, но не более чем на 5–6 см.

Характерными для **кардиальных** и **субкардиальных** язв являются следующие особенности:

- чаще болеют мужчины в возрасте старше 45 лет;
- боли возникают рано, через 15–20 минут после еды и локализуются высоко в **эпигастрии** у самого мечевидного отростка;
- боли достаточно часто **иррадиируют** в область сердца и могут ошибочно расцениваться как **стенокардитические**. При дифференциальной диагностике следует учитывать, что боли при **ишемической** болезни сердца появляются при ходьбе, на высоте физической нагрузки и исчезают в покое. Боли при **кардиальной** и **субкардиальной** язве четко связаны с приемом пищи и не зависят от физической **нагрузки**, ходьбы, успокаиваются не после приема нитроглицерина под язык, как при стенокардии, а после приема **антацидов**, молока;
- характерна слабая выраженность болевого синдрома;
- боли довольно часто сопровождаются изжогой, отрыжкой, рвотой в связи с недостаточностью **кардиального** сфинктера и развитием **желудочнопищеводного рефлюкса**;
- нередко язвы кардиального и **субкардиального** отдела желудка сочетаются с грыжей пищеводного отверстия **диафрагмы**, рефлюкс-эзофагитом;
- наиболее характерным осложнением является кровотечение, перфорация язвы бывает очень редко.

Язвы малой кривизны желудка

Малая кривизна — это самая частая локализация желудочных язв. Характерными особенностями являются следующие:

- возраст больных обычно превышает 40 лет, нередко эти язвы бывают у пожилых и стариков;
- боли локализуются в подложечной области (несколько левее срединной линии), возникают через 1–1.5 ч после еды и прекращаются после эвакуации пищи из желудка; иногда бывают поздние, «ночные» и «голодные» боли;
- боли обычно ноющего характера, интенсивность их умеренная; однако в фазе обострения возможно появление очень интенсивных болей;
- часто наблюдаются изжога, тошнота, реже рвота;
- желудочная секреция чаще всего нормальная, но возможно также в ряде случаев повышение или понижение кислотности желудочного сока;
- в 14% случаев осложняются кровотечением, редко — перфорацией;
- в 8–10% случаев возможна **малигнизация** язвы, причем принято считать, что малигнизация наиболее характерна для язв, расположенных у изгиба малой кривизны. Язвы, локализующиеся в верхней части малой кривизны, большей частью доброкачественные.

Язвы большой кривизны желудка

Язвы большой кривизны желудка имеют следующие клинические особенности:

- встречаются редко;
- среди больных преобладают мужчины старшего возраста;
- симптоматика мало отличается от типичной клинической картины язвы желудка;
- в 50% случаев язвы большой кривизны желудка оказываются **злокачественными**, поэтому врач должен всегда рассматривать язву такой локализации как **потенциально** злокачественную и делать повторные множественные биопсии из краев и дна язвы.

Язвы антрального отдела желудка

Язвы **антрального** отдела желудка («препилорические») составляют 10-16% всех случаев язвенной болезни и имеют следующие клинические особенности:

- встречаются преимущественно у молодых людей;
- симптоматика сходна с симптоматикой дуоденальной язвы, характерны поздние, «ночные», «голодные» боли в **эпигастрии**; изжога; рвота кислым содержимым; высокая кислотность желудочного сока; положительный симптом Менделя справа в эпигастрии;
- всегда необходимо проводить дифференциальную диагностику с первично-язвенной формой рака, особенно у пожилых людей, так как **антральный** отдел — это излюбленная локализация рака желудка;
- в 15-20% случаев осложняются желудочным кровотечением.

Язвы пилорического канала

Язвы пилорического канала составляют около **3-8%** всех **гастродуоденальных** язв и характеризуются следующими особенностями:

- упорное течение заболевания;
- характерен выраженный болевой синдром, боли носят приступообразный характер, длятся около 30-40 минут, у $\frac{1}{3}$ больных боли бывают поздние, ночные, «голодные», однако у многих пациентов они не связаны с приемом пищи;
- боли часто сопровождаются рвотой кислым содержимым;
- характерна упорная **изжога**, приступообразное чрезмерное отделение слюны, чувство распирания и полноты в эпигастрии после еды;
- при многолетнем **рецидивировании** язвы пилорического канала осложняются стенозом привратника (см. **далее**); другими частыми осложнениями являются кровотечения (**пилорически**;

канал обильно **васкуляризирован**), перфорация, **пенетрация** в поджелудочную железу; у 3-8% наблюдается **малигнизация**.

Язвы луковицы 12-перстной кишки

Язвы луковицы 12-перстной кишки чаще локализуются на передней стенке. Клиническая картина заболевания имеет при этом следующие особенности:

- возраст больных обычно моложе 40 лет;
- чаще болеют мужчины;
- боли в **эпигастрии** (больше справа) появляются через 1.5-2 ч после еды, часто бывают ночные, ранние утренние, а также «голодные» боли;
- рвота бывает **редко**;
- характерна сезонность обострений (преимущественно весной и осенью);
- определяется положительный симптом Менделя в эпигастрии справа;
- наиболее частым осложнением является перфорация язвы.

При расположении язвы на задней стенке луковицы 12-перстной кишки в клинической картине наиболее характерны следующие проявления:

- основная симптоматика аналогична вышеописанным симптомам, характерным для локализации язвы на передней стенке луковицы 12-перстной кишки;
- часто наблюдается спазм сфинктера **Одди**, дискинезия желчного пузыря гипотонического типа (ощущение тяжести и тупые боли в правом подреберье с иррадиацией в правую подлопаточную **область**);
- заболевание часто осложняется **пенетрацией** язвы в поджелудочную железу и **печечно-дуоденальную** связку, развитием реактивного панкреатита (клиническая картина описана в гл. «Осложнения язвенной болезни»).

Язвы 12-перстной кишки, в отличие от язв желудка, не **малигнизируются**.

Внелуковичные (постбульбарные) язвы

Внелуковичными (постбульбарными) язвами называются язвы, располагающиеся **дистальнее** луковицы 12-перстной кишки. Они составляют 5-7% всех **гастроудоденальных** язв (В. Х. Василенко, 1987) и имеют характерные черты:

- наиболее часто встречаются у мужчин в возрасте 40-60 лет, заболевание начинается на 5-10 лет позже по сравнению с дуоденальной язвой;
- в фазе обострения очень характерны интенсивные боли в правом верхнем квадранте живота, **иррадиирующие** в правую под-

лопаточную область и спину. Нередко боли носят приступообразный характер и могут напоминать приступ мочекаменной или желчнокаменной болезни;

- боли появляются через 3-4 ч после еды, а прием пищи, в частности молока, купирует болевой синдром не сразу, а через 15-20 минут;
- заболевание часто осложняется кишечным кровотечением (см. гл. «Осложнения язвенной болезни»), развитием **перивисцеритов**, **перигастритов**, **пенетрацией** и **стенозированием** 12-перстной кишки;
- прободение язвы, в отличие от локализации на передней стенке луковицы 12-перстной кишки, наблюдается значительно реже;
- у некоторых больных возможно развитие механической (подпеченочной) желтухи, что обусловлено **сдавлением** общего желчного протока воспалительным **периульцерозным** инфильтратом или соединительной тканью.

Сочетанные и множественные гастродуоденальные язвы

Сочетанные язвы встречаются у 5-10% больных язвенной болезнью. При этом первоначально развивается язва 12-перстной кишки, а через несколько лет — язва желудка. Предположительный механизм такой последовательности развития язв следующий.

При язве 12-перстной кишки развиваются отек слизистой оболочки, спазм кишки, нередко **рубцовый** стеноз начального отдела 12-перстной кишки. Все это затрудняет эвакуацию желудочного содержимого, происходит растяжение **антрального** отдела (**антральный** стаз), что стимулирует гиперпродукцию **гастрина** и, соответственно, вызывает желудочную гиперсекрецию. В результате создаются предпосылки для развития вторичной язвы желудка, которая чаще локализуется в области угла желудка. Развитие язвы первоначально в желудке, а затем в 12-перстной кишке бывает чрезвычайно редко и рассматривается как исключение. Возможно также одновременное их развитие.

Сочетанная гастродуоденальная язва имеет следующие характерные клинические особенности:

- присоединение желудочной язвы редко ухудшает течение заболевания;
- боли в **эпигастрии** становятся интенсивными, наряду с поздними, ночными, «голодными» болями появляются ранние боли (возникающие вскоре после еды);
- зона локализации боли в эпигастрии становится более распространенной;
- после еды появляется тягостное ощущение переполнения желудка (даже после приема небольшого количества пищи), выраженная изжога, часто беспокоит рвота;

- при исследовании секреторной функции желудка наблюдается выраженная гиперсекреция, при этом продукция соляной кислоты может стать еще более высокой по сравнению с величинами, которые имелись при изолированной дуоденальной язве;
- характерно развитие таких осложнений, как рубцовый стеноз привратника, **пилороспазм, желудочнокишечные** кровотечения, перфорация язвы (чаще дуоденальной);
- в 30-40% случаев присоединение язвы желудка к дуоденальной язве не меняет существенно клинической картины заболевания и желудочная язва может обнаруживаться только при гастроскопии.

Множественными язвами называются 2 и более язв, одновременно локализующиеся в желудке или **12-перстной** кишке. Для множественных язв характерны следующие **особенности**:

- склонность к медленному рубцеванию, частому **рецидивированию**, развитию осложнений;
- у ряда больных клиническое течение может не отличаться от течения одиночной желудочной или дуоденальной язвы.

Гигантские язвы желудка и 12-перстной кишки

Согласно Е. С. Рыссу и Ю. И. Фишзон-Рыссу (1995), гигантскими называются язвы, имеющие диаметр свыше 2 см. А. С. Логинов (1992) к гигантским относит язвы с диаметром более 3 см.

Гигантские язвы характеризуются следующими особенностями:

- располагаются преимущественно на малой кривизне желудка, реже — в **субкардиальной** области, на большой кривизне и очень редко — в 12-перстной кишке;
- боли значительно выражены, нередко исчезает их периодичность, они могут стать почти постоянными, что требует дифференциальной диагностики с раком желудка; в редких случаях болевой синдром может оказаться слабо выраженным;
- характерно быстро наступающее истощение;
- очень часто развиваются осложнения — массивные желудочные кровотечения, **пенетрация** в поджелудочную железу, реже — перфорация язвы;
- требуется тщательная дифференциальная диагностика гигантской язвы с первично-язвенной формой рака желудка; возможна **малигнизация** гигантских язв желудка.

Длительные незаживающие язвы

Согласно А. С. Логинову (1984), В. М. Майорову (1989), длительно незаживающими называются язвы, не рубцующиеся в течение 2 месяцев. Основными причинами резкого удлинения сроков заживления язвы являются:

- наследственная **отягощенность**;
- возраст старше 50 лет;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- наличие резко выраженного **гастродуоденита**;
- **рубцовая** деформация желудка и 12-перстной кишки;
- **персистирование хеликобактерной** инфекции.

Для длительно незаживающих язв характерна стертая симптоматика, на фоне терапии острота болей уменьшается. Однако довольно часто такие язвы осложняются **перивисцеритом**, **пенетрацией**, и тогда боль становится упорной, постоянной, монотонной. Может отмечаться прогрессирующее падение массы тела больного. Указанные обстоятельства диктуют необходимость тщательной дифференциальной диагностики длительно не заживающей язвы с первично-язвенной формой рака желудка.

Особенности течения язвенной болезни у женщин

При сохраненном нормальном менструальном цикле язвенная болезнь протекает сравнительно легко, ремиссия наступает быстро, рубцевание язвы происходит в обычные сроки, длительно незаживающие язвы не характерны. Болевой синдром при язвенной болезни у женщин менее выражен, чем у мужчин, осложнения наблюдаются реже. Беременность обычно вызывает ремиссию или способствует быстрейшему ее наступлению.

При нарушении менструального цикла и в климактерическом периоде течение язвенной болезни становится более тяжелым.

Возрастные аспекты язвенной болезни

Особенности течения язвенной болезни в юношеском и подростковом периодах

Язвенная болезнь в юношеском и подростковом периодах характеризуется следующими особенностями:

- частота развития язвы желудка и 12-перстной кишки в этих возрастных группах значительно выше, чем у людей старшего возраста;
- заболевание часто протекает латентно или атипично, болевой синдром бывает слабо выраженным и может маскироваться значительными **нейровегетативными** проявлениями (потливостью, артериальной **гипотензией**, повышенной раздражительностью);
- язва, как правило, локализуется в 12-перстной кишке;
- осложнения развиваются редко;
- исследование функциональной способности выявляет резко выраженную желудочную **гипертензию**;
- заживление язв наступает сравнительно быстро;

- осложнения язвенной болезни развиваются редко.

Язвенная болезнь в старческом и пожилом возрасте

Под старческими понимают язвы, впервые развившиеся в возрасте после 60 лет. Язвами у стариков или пожилых людей называют язвы, впервые появившиеся в молодом возрасте, но сохраняющие активное течение до преклонного возраста.

Особенностями язвенной болезни в этих возрастных группах являются:

- увеличение числа и тяжести осложнений, в первую очередь, кровотечений, по сравнению с тем возрастом, когда впервые сформировалась язва;
- тенденция к увеличению диаметра и глубины язвы;
- плохое заживление язв;
- болевой синдром выражен слабо или умеренно;
- острое развитие «старческих» язв, преимущественная их локализация в желудке, частое осложнение кровотечением;
- необходимость тщательной дифференциальной диагностики с раком желудка.

Атипичное течение язвенной болезни

Отклонения от типичного течения язвенной болезни (атипичные формы) заключаются в следующем:

- боли нередко локализуются преимущественно в области правого подреберья или в правой подвздошной области и тогда больным обычно ставят диагноз хронического холецистита (часто **калькулезного**), хронического или острого аппендицита («холециститная» или **«аппендицитная»** маски язвенной болезни). Следует подчеркнуть, что в настоящее время далеко не все согласны с существованием хронического аппендицита;
- возможна атипичная локализация боли: в области сердца (при язве малой кривизны желудка — «сердечная» маска); в поясничной области (**«радикулитная»** маска);
- в ряде случаев бывают «немые» язвы, не проявляющиеся болями, **диспептическим** синдромом. Такие «немые» язвы могут внезапно проявиться желудочными кровотечениями, перфорацией. Иногда «немые» язвы постепенно приводят к развитию **рубцового** стеноза привратника. При этом тщательно собранный анамнез не выявляет указаний на какие-либо диспептические нарушения или боли в **преморбидном** периоде. Больные с Рубцовым стенозом привратника обращаются к врачу лишь тогда, когда начинает проявляться субъективная симптоматика самого стеноза. Причины «немого» течения язвенной болезни неизвестны.

Лабораторные и инструментальные данные при неосложненной язвенной болезни

1. ОАК: Наблюдается тенденция к увеличению количества эритроцитов и гемоглобина. Однако эти показатели не бывают столь велики, чтобы возникала необходимость дифференциальной диагностики с **полицитемией**. Причины, ведущие к **эритроцитозу** и увеличению показателей гемоглобина при язвенной болезни, неизвестны. Предполагается повышенное всасывание в тонком кишечнике микроэлементов кобальта и меди, стимулирующих **эритроцитоз**. Имеется также тенденция к замедлению СОЭ.
2. Исследование секреторной функции желудка: Методика исследования секреторной функции желудка описана в гл. «Хронический гастрит». В качестве стимулятора желудочной секреции сейчас предлагается использовать **пентагастрин**, реже — гистамин. Рекомендуется определять показатели **базальной** секреции, а также максимальную кислотную продукцию (maximal acid output — МАО). Уровень МАО позволяет судить о количестве **обкладочных** клеток. Секреторная функция желудка при язвенной болезни **повышена**, особенно при дуоденальной язве. При язве желудка она повышена или нормальна.

Е. С. Рысс, Ю. И. Фишзон-Рысс (1995) подчеркивают, что сопоставление показателей МАО и ВАО (basal acid output — базальной кислотной продукции) позволяет оценить функциональное и морфологическое состояние железистого аппарата желудка.

В норме у мужчин ВАО не превышает 5 ммоль/ч, МАО колеблется в пределах от 18 до 26 ммоль/ч, в среднем составляя 22 ммоль/ч. У женщин эти показатели снижены на $\frac{1}{3}$, что обусловлено меньшим числом у них обкладочных клеток.

МАО 22 ммоль/ч соответствует содержанию в слизистой оболочке желудка 1 миллиарда обкладочных клеток. Выделение под влиянием максимальной **пентагастриновой** стимуляции 1 ммоль/ч соляной кислоты соответствует 50 млн. обкладочных клеток.

Такие сопоставления получили образное сравнение с «химической биопсией» слизистой оболочки желудка. В табл. 13 представлены величины МАО и ВАО, соответствующие гиперплазии или атрофии слизистой оболочки желудка.

Высокие уровни МАО, соответственно, гиперплазия слизистой оболочки желудка и увеличение количества обкладочных клеток характерны для дуоденальной, **антральной** и **пилорической** язв. При язве желудка эти показатели также повышены или нормальные.

Табл. 13. Уровни МАО и ВАО, соответствующие гиперплазии или атрофии слизистой оболочки желудка (по Е. С. Рысу и Ю. И. Фишзон-Рысу, 1995)

Показатели секреторной функции желудка	Состояние слизистой оболочки желудка
МАО У мужчин > 32-35 ммоль/ч МАО У женщин > 22-26 ммоль/ч ВАО > 7 ммоль/ч	Гиперплазия слизистой оболочки желудка, количество обкладочных клеток превышает средние величины в 1.5 раза
МАО У мужчин < 4-5 ммоль/л МАО У женщин < 2 5-3.5 ммоль/л	

Примечание. МАО (maximal acid output) — максимальная кислотная продукция.
ВАО (basal acid output) — базальная кислотная продукция.

Для доброкачественной **пептической** язвы абсолютная **ахлогидрия** не характерна. При ее констатации необходимо думать о раковой язве желудка. **рН-метрия** также выявляет повышение кислотообразующей функции желудка при язвенной болезни.

3. Анализ кала на скрытую кровь (с помощью реакции Грегерсена-Вебера) имеет определенное диагностическое значение. Истинная положительная реакция наблюдается в следующих ситуациях:

- латентно протекающая язва желудка или **12-перстной** кишки;
- обострение типично протекающей язвенной болезни;
- рак желудка;
- рак кишечника (преимущественно толстого кишечника);
- геморрой в фазе обострения;
- трещины в области заднепроходного отверстия.

4. Эндоскопическое исследование. Для язвенной болезни типична хроническая язва. По эндоскопическим признакам различают активную и рубцующуюся язвы и **послеязвенные** рубцы. При **ФЭГДС** выявляются следующие признаки, характерные для обострения язвенной болезни:

- язва имеет округлую или овальную, иногда полигональную или **щелевидную** форму;
- края язвы имеют четкие границы, гиперемированы, отечны;
- край язвы, обращенный к **кардиальному** отделу, несколько подрыт, нависает над дном **язвы**, **дистальный** край более пологий;
- дно язвы покрыто фибринозными наложениями серовато-белого или желтоватого цвета; можно видеть признаки недавнего кровотечения;

- в **биоптате** со дна язвы определяется детрит, скопление слизи с примесью лейкоцитов, эритроцитов, клеток **слизистого** эпителия; вокруг язвы определяется картина острого воспаления (отек, инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, расширение сосудов).

В фазе заживления язвы отмечается уменьшение гиперемии слизистой оболочки, воспалительно-отечного вала вокруг язвы. Язва становится менее глубокой, очищается от фибрина, выявляется грануляционная ткань. В окружающей язву слизистой оболочке определяются нежные розовые рубчики, направляющиеся к язве. В стадии рубцевания можно выделить две фазы: «красного» и «белого» рубца. В фазе «красного» рубца постязвенный рубец выглядит в виде **гиперемированного** участка слизистой оболочки с линейным или звездчатым втяжением стенки. В биоптате из свежего красного рубца видны умеренный отек и инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами.

В дальнейшем формируется зрелый рубец, при этом грануляционная ткань замещается волокнистой соединительной тканью, активное воспаление отсутствует (фаза «белого **рубца**»). У многих больных заживление язвы завершается выраженной деформацией стенки желудка или 12-перстной кишки.

Практически у всех больных с язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки определяются хронический гастрит или дуоденит различной степени выраженности. При **медиагастральной** язве обычно обнаруживается диффузный гастрит с преобладанием **атрофических** процессов слизистой оболочки. При **пилородуоденальной** локализации язв выявляется бульбит, **антральный** гастрит с атрофией железистого эпителия. При эндоскопическом исследовании также можно сделать заключение о моторной функции желудка. При нарушении эвакуации содержимого из желудка оно обильное, мутное, с остатками съеденной накануне пищи.

Легко выявляются также **дискинетические** расстройства (**пилороспазм, дуоденогастральный рефлюкс**).

С помощью ФЭГДС можно также легко диагностировать кровотечение из язвы.

Противопоказаниями к ФЭГДС являются:

- тяжелые нарушения сердечного ритма;
- острая фаза инфаркта миокарда;
- инсульт;
- часто рецидивирующие приступы стенокардии и бронхиальной астмы;
- хроническая застойная недостаточность кровообращения **IIБ-III ст.**

При жизненной необходимости (например, при продолжающемся массивном желудочном кровотечении) абсолютных противопоказаний к ФЭГДС не существует.

При язве желудка, особенно впервые выявленной или подозрительной на **малигнизацию**, для исключения рака необходимо проводить прицельную биопсию из краев и дна язвы.

5. Рентгенологическое исследование. При рентгеноскопии желудка выделяют прямой и косвенные признаки язвы.

Прямым признаком язвы является **обнаружение «ниши»** — ограниченного выступа на контуре желудка или **12-перстной кишки** в месте расположения язвы. «Ниша» может быть различной формы: округлой, овальной, **щелевидной**, конической или неправильной.

К косвенным причинам язвы относятся:

- задержка бариевой массы в месте язвы (стойкое контрастное пятно);
- задержка или ускорение пассажа бария сульфата из желудка;
- **дуоденогастральный** рефлюкс;
- конвергенция складок в местах расположения язвы;
- недостаточность **кардии, желудочнопищеводный** рефлюкс;
- локальные спазмы желудка или 12-перстной кишки;
- симптом регионарного **втяжения** («симптом указующего пальца» де Кервена) — циркулярное **втяжение** мышц желудка на противоположенной стороне от язвы. Такое втяжение указывает на наличие язвы даже тогда, когда она непосредственно не выявляется;
- деформации желудка или 12-перстной кишки в результате перигастрита, **периудоденита**.

Классификация

(П. Я. Григорьев, 1986)

I. Локализация язвенного дефекта.

1. Язва желудка.

1.1. **Кардиального** и **субкардиального** отделов желудка.

1.2. **Медиогастральная**.

1.3. **Антрального** отдела.

1.4. **Пилорического** канала и **препилорического** отдела или малая и большая кривизна.

- Передняя стенка.

- Задняя стенка.

2. Язва 12-перстной кишки.

2.1. **Бульбарная** локализация.

- Передняя стенка.

- Задняя стенка.

2.2. **Постбульбарная** локализация.

2.2.1. Проксимальный отдел 12-перстной кишки.

2.2.2. **Дистальный** отдел 12-перстной кишки.

II. Фаза течения заболевания.

1. Обострение
2. Рецидив.
3. Затухающее обострение.
4. Ремиссия.

III. Характер течения.

1. Впервые выявленная.
2. Латентное течение.
3. Легкое течение.
4. Средней степени тяжести.
5. Тяжелое или непрерывно рецидивирующее течение.

IV. Размеры язв.

1. Малая язва — до 0.5 см в диаметре.
2. Большая язва — более 1 см в желудке и 0.7 см в луковице 12-перстной кишки.
3. Гигантская — более 3 см в желудке и более 1.5-2 см в 12-перстной кишке.
4. Поверхностная — до 0.5 см в глубину от уровня слизистой оболочки желудка.
5. Глубокие — более 0.5 см в глубину от уровня слизистой оболочки желудка.

V. Стадия развития язвы (эндоскопическая).

1. Стадия увеличения язвы и нарастания воспалительных явлений.
2. Стадия наибольшей величины и наиболее выраженных признаков воспаления.
3. Стадия стихания эндоскопических признаков воспаления.
4. Стадия уменьшения язвы.
5. Стадия закрытия язвы и формирования рубца.
6. Стадия рубца.
 - 6.1. Фаза «красного» рубца.
 - 6.2. Фаза «белого» рубца.

VI. Состояние слизистой оболочки **гастродуоденальной** зоны с указанием локализации и степени активности.

1. Поверхностный гастрит I, II, III степени активности.
 - 1.1. Диффузный.
 - 1.2. Ограниченный.
2. Гипертрофический.
3. **Атрофический**.
 - 3.1. Очаговый.
 - 3.2. Диффузный.

4. Бульбодуоденит катаральный I, II, III степени активности.
5. **Атрофический** бульбит, дуоденит.
6. Гипертрофический бульбит, дуоденит.

VII. Нарушение секреторной функции желудка.

VIII. Нарушение **моторно-эвакуаторной** функции желудка и **12-перстной** кишки.

1. Гипертоническая и гиперкинетическая дисфункция.
2. Гипотоническая и гипокинетическая функция.
3. **Дуоденогастральный** рефлюкс.

IX. Осложнения язвенной болезни.

1. Кровотечение.
2. Перфорация.
3. **Пенетрация** с указанием органа.
4. Перивисцерит.
5. Стеноз привратника.
6. Реактивный панкреатит, гепатит, холецистит.
7. **Малигнизация.**

X. Сроки рубцевания язвы.

1. Обычные сроки рубцевания (язва 12-перстной кишки — 3-4 **недели**, язва желудка — 6-8 недель).
2. Длительно не рубцующиеся (язва 12-перстной кишки — более 4 недель, язва желудка — более 8 недель).

Степени активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки

Активность I степени (умеренно выраженное воспаление) характеризуется неравномерной отечностью слизистой оболочки с участками гиперемии в виде пятен («пятнистая гиперемия») с наличием слизи.

Активность II степени (выраженное воспаление) — слизистая оболочка значительно и диффузно отечна, резко **гиперемирована** с участками **подслизистых** геморрагии, легко ранима, кровоточит, местами покрыта клейкой белой слизью.

Активность III степени (резко выраженное воспаление) — наряду со значительно выраженным диффузным отеком и гиперемией, **подслизистыми геморрагиями** на поверхности слизистой оболочки обнаруживают очаговые дефекты (эрозии), нередко множественные, слизистая оболочка также легко ранима, часто кровоточит. Кровоизлияния в слизистую оболочку по величине и форме могут быть самыми разнообразными — от мелких пурпур до крупных полей.

Тяжесть течения язвенной болезни

Легкая форма (легкая степень тяжести) — характеризуется следующими особенностями:

- обострение наблюдается 1 раз в 1-3 года;
- болевой синдром умеренный, боли купируются за 4-7 дней;
- язва неглубокая;
- в фазе ремиссии трудоспособность сохранена.

Форма средней степени тяжести имеет следующие критерии:

- рецидивы (обострения) наблюдаются 2 раза в год;
- болевой синдром выражен, боли купируются в стационаре за 10-14 дней;
- характерны **диспептические** расстройства;
- язва глубокая, часто кровоточит, сопровождается развитием перигастрита, **перидуоденита**.

Тяжелая форма характеризуется следующими признаками:

- рецидивы (обострения) наблюдаются 2-3 раза в год и чаще;
- боли резко выражены, купируются в стационаре за 10-14 дней (иногда дольше);
- резко выражены диспептические явления, похудание;
- язва часто осложняется кровотечением, развитием стеноза привратника, перигастритом, **перидуоденитом**.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. Анализ кала на скрытую кровь.
3. БАК: определение содержания общего белка, белковых фракций, **аминотрансфераз**, билирубина, глюкозы, натрия, калия, кальция, хлоридов.
4. ФЭГДС с прицельной биопсией при язве желудка.
5. Рентгеноскопия желудка и 12-перстной кишки (при наличии противопоказаний к ФЭГДС).
6. Исследование секреторной функции желудка методом фракционного зондирования с использованием в качестве стимулятора желудочной секреции **пентагастрина**, при его отсутствии — **гистамина**.
7. Изучение **биоптатов** слизистой оболочки желудка на **хеликобактериоз**.

Пример формулировки диагноза

Язвенная болезнь с локализацией язвы больших размеров в **субкардиальном** отделе желудка в фазе обострения, средней степени тяжести. Диффузный поверхностный гастрит, активность I ст.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Кровотечения из язвы

Язвенная болезнь осложняется кровотечением приблизительно у каждого десятого больного. По данным Ф. И. Комарова и А. В. Калинина (1995) явные кровотечения возникают у 10-15% больных язвенной болезнью, а скрытые кровотечения, выявляемые только с помощью реакции **Грегерсена** и не проявляющиеся клинически, сопровождают обострение заболевания. Язвы **12-перстной** кишки кровоточат в 4-5 раз чаще, чем язвы желудка. Нередко кровотечение является первым признаком заболевания.

Механизм развития кровотечения заключается в том, что в области язвы происходит повреждение сосуда, и он начинает кровоточить. Если повреждается мелкий сосуд, то кровотечение очень незначительно, без клинических проявлений и выявляется лишь с помощью реакции Грегерсена.

Явные кровотечения из язвы характеризуются тремя основными синдромами:

- кровавой рвотой;
- дегтеобразным стулом;
- симптомами острой **кровопотери**.

Кровавая рвота — наиболее характерна для кровотечения из язвы желудка и значительно реже наблюдается при язве 12-перстной кишки. В последнем случае кровавая рвота наблюдается потому, что происходит заброс содержимого 12-перстной кишки с кровью в желудок. Желудочное содержимое при кровавой рвоте обычно имеет вид кофейной гущи (темно-коричневого цвета), что обусловлено превращением гемоглобина **излившейся** крови под влиянием соляной кислоты в **соляно-кислый гематин**, имеющий темный цвет. Кровавая рвота возникает вскоре после кровотечения, а иногда спустя некоторое время после него. Если кровотечение развивается очень быстро и количество излившейся крови велико, возможна рвота алой кровью

Дегтеобразный стул, melena (мелена) — важнейший признак кровотечения из дуоденальной язвы, наблюдается обычно после потери более 80-200 мл крови.

Мелена характеризуется жидкой или кашицеобразной консистенцией кала и его черным цветом. Под влиянием кишечной флоры происходит образование из гемоглобина излившейся крови сернистого железа, имеющего черный цвет. Типичный стул при мелене — черный, как деготь, неоформленный (жидкий, кашицеобразный), блестящий, липкий. Необходимо отличать **мелену** от псевдомелены, т.е. черного оформленного стула, связанного с приемом черники, висмута, черемухи, ежевики, препаратов желе-

за. В отличие от истинной мелены при **псевдомелене** стул имеет нормальную консистенцию и форму.

Мелена может наблюдаться также при массивном кровотечении из язвы желудка. При этом кровь не только извергается из желудка в виде «кофейной гущи», но может и попадать в **12-перстную** кишку.

Следует учесть, что при интенсивном кровотечении стул может не быть дегтеобразным и приобретать алую окраску.

Необходимо подчеркнуть, что при кровотечении из язвы **12-перстной** кишки черный дегтеобразный стул появляется не в момент кровотечения, а спустя несколько часов или даже через сутки после него. Мелена наблюдается после однократной **кровопотери** обычно еще 3-5 суток.

Характерным признаком язвенного кровотечения является внезапное исчезновение болевого синдрома — симптом Бергмана.

Общие симптомы острой кровопотери

Выраженность общих симптомов острой кровопотери зависит от ее величины и скорости. Чем быстрее происходит кровотечение и массивнее **кровопотеря**, тем более выражены общие нарушения.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) составляет 2,4 л/м² поверхности тела у женщин и 2,8 л/м² поверхности тела у мужчин или 70 мл/кг массы тела у мужчин и 65 мл/кг — у женщин. Средний ОЦК взрослого человека с массой тела 70 кг составляет 5 л, из которых 2 л приходится на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), 3 л — на плазму.

Потеря крови около 10% ОЦК (400-500 мл) либо не вызывает общих симптомов (т.е. явлений **шока**, падения АД, нарушений сознания и другой симптоматики), либо общие нарушения будут слабо выражены (легкая тошнота, познабливание, сухость и солоноватый привкус во рту, общая слабость, небольшая тенденция к снижению АД).

Потеря крови около 10-15% ОЦК хорошо и быстро компенсируется организмом путем выброса в кровоток депонированной крови.

Потеря крови около 15-25% ОЦК (700-1300 мл) вызывает развитие I стадии геморрагического шока (компенсированный, обратимый шок) (Г. А. Рябов, 1979). Эта стадия шока хорошо компенсируется активацией **симпатоадреналовой** системы, высоким выбросом **катехоламинов**, периферической **вазоконстрикцией**. В этой фазе появляется следующая симптоматика:

- больной в сознании, спокоен или иногда несколько возбужден (взволнован);
- кожа бледна, руки и ноги холодны;
- подкожные вены на руках в спавшемся состоянии;
- пульс учащен до 90-100 в 1 мин, слабого наполнения;
- АД остается нормальным или имеет тенденцию к снижению;

- наблюдается **олигурия**, количество отделяемой мочи снижается наполовину (при норме 1-1.2 мл/мин или 60-70 мл/ч).

Потеря крови около 25-45% ОЦК (1300-1800 мл). При такой величине кровопотери развивается **декомпенсированный** обратимый геморрагический шок. При этом активация **симпатоадреналовой** системы и высокое периферическое сопротивление не могут компенсировать резко снизившийся вследствие кровопотери сердечный выброс, что ведет к снижению системного АД и развитию следующей симптоматики:

- бледность кожи выражена значительно;
- цианоз видимых слизистых (губ, носа);
- одышка;
- тахикардия, глухие тоны сердца;
- пульс очень слабого наполнения, частота пульса до 120-140 в 1 минуту;
- АД систолическое ниже 100 мм рт. ст., низкое пульсовое давление;
- олигурия (диурез менее 20 мл/ч);
- сознание сохранено, но больные беспокойны, возбуждены.

Одышка обусловлена ухудшением кровотока головного мозга, а также развитием разной степени выраженности «шокового легкого» вследствие нарушения проницаемости сосудов малого круга и переполнения легких кровью в связи с шунтированием крови. Симптоматика шокового легкого развивается постепенно, через 24-48 ч и помимо одышки проявляется кашлем, рассеянными сухими хрипами в легких, а в тяжелых случаях (в терминальной фазе) картиной отека легких.

Кровопотеря 50% ОЦК и более (2000-2500 мл) вызывает развитие тяжелейшего геморрагического шока (некоторые авторы называют его **декомпенсированным**, необратимым). Последний термин в определенной степени условен, так как своевременно и правильно проведенная терапия даже в этой стадии может привести к улучшению состояния больного.

Основные клинические симптомы:

- больной без сознания;
- кожа очень бледна, покрыта холодным липким потом;
- одышка;
- пульс нитевидный, частота его больше 140 в 1 минуту;
- систолическое артериальное давление иногда не определяется;
- характерна **олигоанурия**.

Лабораторные и инструментальные данные при остром кровотечении из язвы желудка или 12-перстной кишки

1. ОАК. Развивается постгеморрагическая анемия. Однако степень анемии не является показателем количества потерянной

крови, так как при острой **кровопотере** уменьшается объем сосудистого русла. В первые часы при большой кровопотере может наблюдаться умеренно выраженное снижение гемоглобина и количества эритроцитов. Через 1-2 дня после остановки кровотечения развивается **нормохромная** или **гипохромная** анемия (за счет **гемодилюции** — перехода жидкости из интерстициальных пространств в сосудистое русло с целью увеличения объема ОЦК). Возможно также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов.

2. **ЭКГ.** Отмечается синусовая тахикардия, иногда различные виды **экстрасистол**. Характерны диффузные изменения миокарда в виде снижения интервала ST книзу от изолинии и значительное уменьшение амплитуды зубца Т в грудных и стандартных отведениях. У лиц пожилого возраста возможно появление отрицательного симметричного зубца Т, как проявление **ишемических** изменений в миокарде.
3. **Рентгенография легких** при тяжелой степени геморрагического шока выявляет картину отека легких (уменьшение прозрачности легочной ткани, появление очагов инфильтрации, прикорневого затемнения в виде «бабочки»).
4. **Фиброгастродуоденоскопия.** При подозрении на язвенное кровотечение, а тем более при язвенном кровотечении должна обязательно проводиться **ургентная** ФГДС с диагностической и лечебной целью. Если при ФГДС обнаруживается кровоточащий сосуд, он, по возможности, должен быть коагулирован при помощи **диатермо-** и лазерной коагуляции с целью остановки кровотечения.

Определение степени кровопотери

Для определения степени кровопотери предложены различные методики. Большинство из них оценивает степень кровопотери по отношению к ОЦК.

Вычисление шокового индекса Альговера

Шоковый индекс Альговера (табл. 14) — это отношение частоты пульса к уровню систолического АД.

Табл. 14. Определение степени кровопотери по шоковому индексу Альговера

Показатели шокового индекса	Объем кровопотери
0.8 и менее	10% ОЦК
0.9-1.2	20% ОЦК
1.3-1.4	30% ОЦК
1.5 и более	40% ОЦК
Около 0.6-0.5	Нормальный ОЦК

Определение степени кровопотери по Брюсову П. Г. (1986)

В основе метода лежит определение следующих показателей:

- общее состояние больного;
- величина артериального давления;
- частота пульса;
- величина гемоглобина и **гематокрита**.

Различают четыре степени тяжести кровотечения.

Легкая степень кровотечения:

- дефицит ОЦК не превышает 20%;
- состояние больного удовлетворительное;
- возможно наличие слабости, головокружения;
- частота пульса до 90 в 1 минуту;
- АД нормальное или имеется тенденция к небольшому его снижению;
- содержание гемоглобина выше 100 г/л;
- **гематокрит** более 0.30.

Средняя степень тяжести кровопотери:

- дефицит ОЦК в пределах 20-30%;
- состояние больного средней тяжести;
- отмечается выраженная общая слабость, головокружение, потемнение перед глазами;
- частота пульса до 100 в 1 минуту;
- умеренная артериальная **гипотензия**;
- содержание гемоглобина 100-70 г/л;
- гематокрит 0.30-0.35.

Тяжелая степень кровопотери:

- дефицит ОЦК 30-40%;
- состояние больного тяжелое;
- резкая слабость, сильное головокружение, одышка, возможны боли в области сердца (преимущественно у пожилых и пациентов с ИБС);
- частота пульса **100-150** в 1 минуту;
- АД систолическое снижается до 60 ммрт.ст.;
- содержание гемоглобина 70-50 г/л;
- гематокрит менее 0.25.

Крайне тяжелая степень кровопотери:

- дефицит ОЦК свыше 40%;
- состояние больного крайне тяжелое;
- больной без сознания, покрыт холодным потом, кожа бледная, цианоз слизистых оболочек, одышка;
- пульс и артериальное давление не определяются;

- гемоглобин ниже 50 г/л;
- **гематокрит** менее 0.25-0.20.

Определение степени кровопотери по Г. А. Барашкову (1956)

Метод Г. А. Барашкова основан на определении относительной плотности крови с использованием серии растворов меди сульфата с относительной плотностью от 1.034 кг/л до 1.075 кг/л.

Каплю венозной **гепаринизированной** крови опускают во флаконы с растворами меди сульфата. Если плотность крови ниже плотности данного раствора, капля сразу всплывает, если выше — тонет. Если капля крови остается взвешенной в течение 3-4 с, это указывает на соответствие их плотности. Далее о степени кровопотери судят по табл. 15.

Табл. 15. Величина кровопотери соответственно плотности крови

Величина кровопотери, мл	Относительная плотность крови, кг/л	Нб, г/л	Нт%	АД	Пульс
До 500	1.057-1.054	1.8-1.3	44-40	Норм.	Норм.
600-100	1.053-1.050	101-83	38-32	Нерезко снижено	Слегка учащен
1100-1500	1.049-1.044	88-63	30-23	Снижено	Учащенный
Более 1500	1.043 и ниже	70 и ниже	22 и ниже	Низкое	Нитевидный

Определение величины кровопотери по методу Burri

Определение величины кровопотери производится по следующей формуле:

$$\text{Потеря крови (\%)} = 27 + 44 \lg \text{ШИ}$$

ШИ — шоковый индекс — отношение частоты пульса к величине систолического артериального давления.

Кровотечение из язвы желудка и **12-перстной** кишки необходимо дифференцировать с кровотечениями из пищевода, желудка и кишечника другой этиологии.

Наиболее распространенные причины **желудочнокишечных** кровотечений представлены в табл. 16.

Табл. 16. Наиболее распространенные причины желудочнокишечных кровотечений

Локализация	Патология
Пищевод	Эзофагит Язва Варикозное расширение вен Рак Надрывы слизистой оболочки (синдром Мэллори-Вейса)
Желудок и 12-перстная кишка	Хроническая язва Острые эрозии, язвы Острые гастрит и дуоденит Рак желудка Ущемленная диафрагмальная грыжа Варикозное расширение вен желудка
Кишечник	Неспецифический язвенный колит Дивертикулез и язва микелева дивертикула Хронический язвенный энтерит Туберкулезный илеотифлит Болезнь Крона Неспецифический язвенный колит Протозойный колит Геморрой Рак Доброкачественные опухоли Сосудистые эктазии

Симптоматика этих заболеваний представлена в соответствующих разделах.

Программа обследования больных с кровотечением из язвы желудка и **12-перстной** кишки

- Общий анализ крови, мочи, кала.
- Коагулограмма.**
- Пальцевое исследование прямой кишки.
- Ургентная** ФГДС.
- ЭКГ.
- Срочная консультация хирурга.
- Консультация онколога.

Перфорация язвы

Согласно И. И. **Неймарку** (1988), перфорация язвы наблюдается у 3% больных язвенной болезнью желудка и **12-перстной** кишки. По другим данным — у 6-20% больных. По данным Е. С. **Рыса** преобладания частоты перфорации в зависимости от локализации язвы в желудке или 12-перстной кишке не отмечено. Ф. И. Комаров (1995) указывает на большую частоту перфораций дуоденальной язвы. Более часто перфорируют язвы передней стенки **препилорического** отдела желудка и луковицы 12-перстной кишки. Перфорация (прободение) язвы чаще происходит у лиц в

возрасте от 19 до 45 лет. В старческом возрасте перфорация язвы наблюдается редко, но если происходит, то протекает тяжело и с осложнениями. У мужчин перфорация язвы наблюдается чаще, чем у женщин.

Перфорация язвы чаще всего протекает типично, в свободную брюшную полость. Реже наблюдается прикрытая перфорация язвы, перфорация в **забрюшинную** клетчатку.

Типичная перфорация язвы (в свободную брюшную полость)

В клинической картине типичной перфорации язвы (в свободную брюшную полость) выделяют три периода: болевого шока, мнимого (ложного) благополучия и перитонита.

Период болевого шока имеет следующую клиническую симптоматику:

- внезапно появляется чрезвычайно сильная, жестокая, **«кинжальная»** боль в животе. Эта боль возникает в момент прободения язвы и поступления содержимого желудка или **12-перстной** кишки в брюшную полость. В первые часы боль локализуется в верхних отделах живота, но затем распространяется по правому (чаще) или левому фланку живота. В дальнейшем боль становится разлитой по всему животу. При поколачивании по животу, поворотах в постели, покашливании боль резко усиливается;
- в момент возникновения боли и по мере дальнейшего развития клинической картины перфорации больной принимает вынужденное положение — на спине или на боку с приведенными к животу ногами;
- появляется важнейший симптом — «доскообразное» (резко выраженное) напряжение передней брюшной стенки, вначале в верхней половине живота, в дальнейшем напряжение становится распространенным. Живот несколько втянут, не участвует в дыхании. По образному выражению Г. Мондора «напряжение мышц передней брюшной стенки — сверхпризнак всех абдоминальных катастроф. Напряжение мышц живота является рефлекторным и связано с раздражением брюшины»;
- характерен симптом **Щеткина-Блюмберга**, который проверяется следующим образом. Пальцами правой руки осторожно и плашмя неглубоко следует надавить на переднюю брюшную стенку, выждать 3-5 с, а затем быстро отнять руку. Этим приемом вызывается легкое сотрясение брюшины, и при наличии перитонита при быстром отнятии руки боль резко усиливается. Симптом Щеткина-Блюмберга является чрезвычайно характерным для острого воспаления брюшины. Следует заметить, что при выраженном напряжении передней брюшной стенки проверять этот симптом не обязательно. Однако этот симптом **приобретает** большое диагностическое значение в том случае, когда кардинальный признак перфоративной язвы — напряже-

ние мышц живота отсутствует или выражен очень слабо. Это бывает у стариков и лиц с выраженным ожирением и чрезмерным отложением жира в области живота;

- при перкуссии верхних отделов живота выявляется симптом **Жобера** — тимпанит над областью печени. Это обусловлено скоплением газа (**вышедшего** из желудка) под правым куполом диафрагмы, что подтверждается при рентгеноскопии и рентгенографии брюшной полости;
- может определяться положительный **френикус-симптом** — выраженная боль при надавливании между ножками т. **sternocleidomastoideus** (обычно справа) вследствие раздражения **диафрагмального** нерва;
- лицо больного бледное с **пепельно-цианотичным** оттенком, испарина на лбу; руки и ноги холодные;
- примерно у 20% больных бывает однократная рвота. Следует подчеркнуть, что рвота — малохарактерный признак прободной язвы;
- пульс редкий, **брадикардия** является рефлекторной;
- дыхание поверхностное, прерывистое, учащенное.

Период мнимого (ложного) благополучия развивается через несколько часов от момента перфорации. Для него характерна следующая симптоматика:

- боли в животе уменьшаются (вследствие паралича нервных окончаний) и могут даже исчезать, что воспринимается больным как значительное улучшение состояния;
- появляется состояние эйфории различной степени выраженности;
- сохраняются объективные признаки неблагополучия в брюшной полости — напряжение передней брюшной стенки (у некоторых больных возможно уменьшение этого признака); положительный симптом Щеткина-Блюмберга; уменьшение или исчезновение печеночной тупости; развивается парез кишечника, что проявляется метеоризмом и исчезновением кишечных перистальтических шумов в животе);
- язык и губы сухие;
- брадикардия сменяется тахикардией, при пальпации пульса определяется плохое его наполнение, нередко аритмии;
- артериальное давление снижается, тоны сердца глухие.

Период мнимого благополучия продолжается около 8-12 ч и сменяется перитонитом.

Перитонит — третья стадия типичной перфорации язвы желудка или **12-перстной** кишки в свободную брюшную полость. Перитонит протекает тяжело и характеризуется следующей симптоматикой:

- появляются тошнота, резко выраженная сухость во рту, икота, жажда; возможна рвота;
- больной заторможен, в терминальной стадии перитонита возможна утрата сознания;
- кожа влажная, липкая, землистого цвета; температура тела высокая;
- черты лица заостряются, глаза запавшие («лицо Гиппократово»);
- язык очень сухой, шершавый (как «щетка»), губы сухие, потрескавшиеся;
- живот по-прежнему остается резко напряженным при пальпации; в отлогих местах живота определяется притупление перкуторного звука; развивается парез кишечника, что проявляется вздутием живота и резким ослаблением, а затем и исчезновением перистальтических шумов при **аускультации** живота; болевые ощущения при далеко зашедшем перитоните могут значительно ослабевать;
- пульс частый, слабого наполнения, может быть нитевидным, аритмичным, артериальное давление значительно снижено, в терминальной стадии перитонита возможно развитие коллапса;
- дыхание поверхностное, частое;
- диурез значительно уменьшается, вплоть до анурии.

Перфорация задней стенки нижнего отдела 12-перстной кишки

Этот вид перфорации встречается очень редко. Дуоденальное содержимое попадает не в свободную брюшную полость, а в **забрюшинную** клетчатку. Клинически этот вариант проявляется внезапными и очень резкими болями в подложечной области, **иррадирующими** в спину. В дальнейшем интенсивность боли ослабевает. В течение первых двух суток формируется забрюшинная флегмона, основными признаками которой являются лихорадка с потрясающими ознобами, болезненная припухлость справа от позвоночника на уровне **X-XII** грудного позвонков. При пальпации в области этой припухлости определяется крепитация, а при рентгенологическом исследовании — газ (важнейший диагностический признак).

Прикрытая перфорация язвы

Прикрытой называется такая перфорация, при которой прободное отверстие после истечения в брюшную полость некоторого количества желудочного содержимого прикрывается чаще всего сальником или стенкой другого органа (печень, кишка). Прикрытая перфорация язвы желудка встречается в 2-15% всех прободений. Прикрытие **перфоративного** отверстия возможно лишь при наличии следующих условий:

- малый диаметр перфоративного отверстия;
- незначительное наполнение желудка в момент перфорации;

- близость прободного отверстия к печени, салюнику, кишечнику, желчному пузырю.

В клинической картине прикрытого прободения различают три фазы: прободение язвы, затихание клинической симптоматики, фазу осложнений.

Первая фаза — прободение язвы — начинается внезапно, с интенсивной («кинжальной») боли в **эпигастрии**, которая может также сопровождаться коллапсом. Развивается напряжение мышц передней брюшной стенки, но оно имеет, как правило, локальный характер (в эпигастрии или в верхней половине живота).

Затем развивается вторая фаза — затихание клинической симптоматики. **Перфоративное** отверстие прикрывается, острые явления первой фазы затихают, уменьшается боль и напряжение мышц передней брюшной стенки. Однако у многих больных в этой фазе может сохраняться болевой синдром, хотя интенсивность его значительно ослабевает. Характерно отсутствие свободного газа в брюшной полости.

В третьей фазе развиваются осложнения — ограниченные абсцессы брюшной **полости**, а иногда — разлитой перитонит.

В некоторых случаях прикрытая перфорация не диагностируется, а принимается за обычное обострение язвенной болезни.

При перфорации язвы между листками малого сальника клиническая симптоматика развивается медленно, боли достаточно интенсивные, появляется клиника формирующегося абсцесса малого сальника — снова усиливается локальная боль, пальпируется ограниченный воспалительный инфильтрат (в проекции прикрытой перфорации). Инфильтрат выявляется при ультразвуковом исследовании брюшной полости.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: характерен лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение количества **палочкоядерных** лейкоцитов, токсическая зернистость **нейтрофилов** (особенно при развитии перитонита), увеличение СОЭ.
2. ОАМ: возможно появление небольших количеств белка.
3. БАК: повышение содержания в крови билирубина и **аланиновой аминотрансферазы** (особенно если перфоративное отверстие прикрывается печенью), возможно увеличение уровня у-глобулинов, **β-глобулинов**.
4. При развитии перитонита и **олигоанурии** возможно повышение содержания в крови мочевины.
5. ЭКГ — выявляются диффузные (дистрофические) изменения в миокарде в виде снижения амплитуды зубца Т в грудных и стандартных отведениях, возможно смещение интервала ST книзу от линии, экстрасистолическая аритмия.

6. Обзорная рентгеноскопия или рентгенография брюшной полости выявляет наличие газа в виде серпа справа под диафрагмой.
7. УЗИ органов брюшной полости выявляет воспалительный инфильтрат в брюшной области при прикрытой перфорации или в **забрюшинной** области при перфорации в эту зону.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. Пальцевое исследование прямой кишки.
3. ЭКГ.
4. УЗИ органов брюшной полости.
5. Обзорная рентгеноскопия или рентгенография брюшной полости.
6. Срочная консультация хирурга.

Пенетрация язвы

Пенетрация язвы — это проникновение язвы в смежные органы и ткани. Язвы задней стенки луковицы **12-перстной** кишки и **постбульбарные** язвы **пенетрируют** преимущественно в головку поджелудочной железы; реже — в крупные желчные пути, печень, печеночно-желудочную связку, очень редко — в толстую кишку и ее брыжейку.

Медиогастральные язвы пенетрируют чаще всего в тело поджелудочной железы и малый сальник.

Пенетрирующая язва характеризуется следующими проявлениями:

- боли в **эпигастральной** области становятся интенсивными и постоянными, они теряют характерный ранее суточный ритм и связь с приемом пищи;
- появляется характерная иррадиация боли в зависимости от того, в какой орган **пенетрирует** язва. При **пенетрации** в поджелудочную железу боль **иррадирует** преимущественно в правую, реже — в левую поясничную область; довольно часто наблюдается иррадиация в спину или боль приобретает опоясывающий характер;
- при пенетрации язвы желудка в малый сальник боли **иррадируют** вверх и вправо (иногда в правое плечо, ключицу); при пенетрации высоко расположенных язв возможна иррадиация боли в область сердца; при пенетрации **постбульбарной** язвы в брыжейку толстой кишки боль иррадирует вниз и к пупку;
- в проекции пенетрации определяется выраженная локальная болезненность и довольно часто — воспалительный инфильтрат;

- появляются симптомы поражения тех органов, **в** которые **пенетрирует** язва;
- температура тела повышается до **субфебрильной**.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: отмечаются **нейтрофильный** лейкоцитоз и увеличение СОЭ.
2. ФГДС: для **пенетрирующей** язвы характерные круглые или полигональные края, возвышающиеся в виде вала вокруг язвы. Кратер язвы глубокий.
3. Рентгеноскопия желудка: значительно увеличивается глубина язвы, **ограничена** подвижность той зоны, в которой расположена язва.
4. Лапароскопия: можно непосредственно видеть **припаянность** органа, в который **пенетрировала** язва, соответственно, к желудку или **12-перстной** кишке.
5. УЗИ органов брюшной полости: можно видеть измененную акустическую картину печени или поджелудочной железы при **пенетрации** язвы в эти органы.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. БАК: содержание в крови билирубина, **аминотрансфераз**, диастазы (**α -амилазы**), **общего** белка и белковых фракций, мочевины, глюкозы.
3. УЗИ органов брюшной полости.
4. ФГДС.
5. Рентгеноскопия желудка (при противопоказаниях к ФГДС).
6. Лапароскопия (если не удастся поставить диагноз с помощью вышеперечисленных методов).

Стеноз привратника и 12-перстной кишки

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки осложняется стенозом привратника или начального отдела 12-перстной кишки в 6-15% случаев. Различают органический и функциональный **пилородуоденальный** стеноз. Органический — обусловлен постязвенными рубцовыми изменениями, функциональный — отеком и спазмом **пилородуоденальной** зоны. Характерной особенностью функционального (динамического) стеноза является **то**, что он развивается в период обострения язвенной болезни и исчезает после тщательно проведенного лечения и купирования обострения.

Органический стеноз привратника и стеноз 12-перстной кишки имеют идентичную клиническую картину и объединяются термином **пилородуоденальный** стеноз. Различают три стадии его тече-

ния: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

Компенсированный пилородуоденальный стеноз характеризуется умеренным сужением, гипертрофией мышц желудка, усилением его моторной активности. Это приводит к тому, что эвакуация пищи из желудка происходит в обычные сроки или замедлена незначительно. Для компенсированного **пилородуоденального** стеноза характерна **следующая** симптоматика:

- после еды возникает чувство переполненности в **эпигастральной** области;
- часто наблюдается повторяющаяся изжога, обусловленная **гастроэзофагеальным** рефлюксом. Для купирования изжоги больные неоднократно в течение дня принимают соду;
- нередко наблюдаются отрыжка кислым и рвота пищей, приносящая облегчение;
- при рентгенологическом исследовании желудка определяется высоко начинающаяся усиленная сегментирующая перистальтика желудка, но существенного замедления его опорожнения нет.

Продолжительность компенсированной стадии может быть различной от нескольких месяцев до нескольких лет.

Субкомпенсированный стеноз характеризуется следующими основными проявлениями:

- важнейшим признаком является обильная рвота, которая приносит больному значительное облегчение, она позволяет ему избавиться от очень тягостного и мучительного чувства распирания желудка. Нередко больной сам вызывает рвоту для облегчения своего самочувствия. В рвотных массах содержится пища, съеденная накануне или даже вечером;
- очень характерна отрыжка тухлым;
- довольно часто беспокоят значительные боли и чувство **распирания в эпигастрии** даже после приема небольшого количества пищи;
- отмечается прогрессирующее похудание больного, однако в начале субкомпенсированной стадии оно выражено не резко;
- при осмотре живота в проекции желудка заметны перистальтические волны, направляющиеся слева направо;
- при перкуторной пальпации верхней половины живота соответственно расположению желудка (особенно в **антральном** отделе) определяется выраженный шум плеска через несколько часов после еды и даже натощак. Нижняя граница желудка определяется значительно ниже пупка, что указывает на расширение желудка;
- рентгенологически отмечается значительное количество желудочного содержимого натощак, умеренное его расширение,

вначале оживленная, **усиленная**, но затем быстро ослабевающая перистальтика. Наиболее характерным рентгенологическим признаком является нарушение **эвакуаторной** функции желудка: контрастное вещество остается в желудке 6 и более часов, а иногда и более суток.

Длительность **субкомпенсированной** стадии составляет от нескольких месяцев до 1 1/2-2 лет.

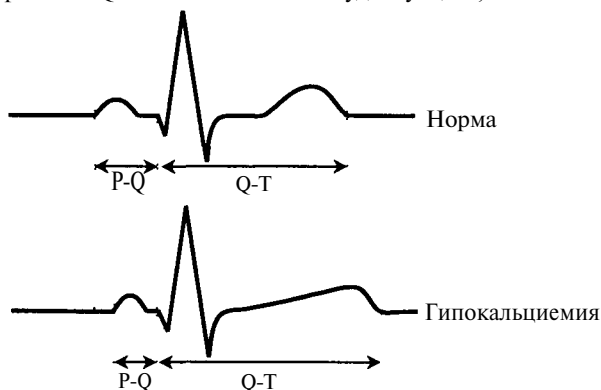
Декомпенсированный пилородуоденальный стеноз обусловлен все более ослабевающей **моторно-эвакуаторной** функцией и нарастанием степени **стенозирования**. Часто этому способствуют обострения язвенной болезни. Характерными признаками декомпенсированного **пилородуоденального** стеноза являются:

- частая рвота, уже почти не приносящая облегчения больному, так как полностью не освобождает желудок от застоявшегося содержимого;
- постоянная отрыжка тухлым;
- тягостное ощущение постоянного переполнения желудка;
- мучительная жажда в связи с тем, что больной теряет жидкость во время рвоты и при промывании желудка;
- периодические мышечные подергивания, обусловленные электролитными нарушениями, а при очень выраженных электролитных сдвигах судорожные припадки («желудочная» **тетания**);
- полное отсутствие аппетита;
- прогрессирующее истощение больного;
- резкое снижение **тургора** и эластичности кожи;
- заострившиеся черты лица;
- проступание контуров растянутого желудка в подложечной области через истонченную переднюю брюшную стенку и исчезновение определявшихся в субкомпенсированной стадии перистальтических волн;
- постоянно определяющийся шум плеска даже при легком толчкообразном **поколачивании** по передней брюшной стенке;
- очень низко расположенная нижняя граница желудка, иногда ниже 1. **biiliaca** (по шуму плеска);
- необходимость регулярных промываний желудка, что позволяет освободить желудок и облегчить состояние больного;
- резкое расширение желудка, снижение его **пропульсивной** способности, большое количество содержимого (все эти признаки хорошо выявляются при рентгеноскопии желудка).

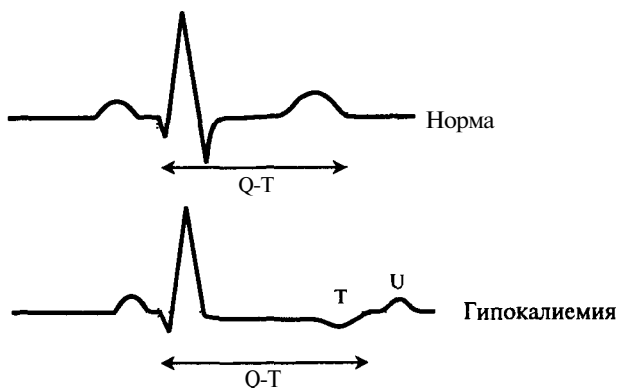
При частой рвоте может произойти потеря большого количества электролитов, жидкости и развиваться **гипохлоремическая кома** (см. соответствующую главу).

Лабораторные данные и электрокардиография

1. ОАК: возможно развитие нормо- или **гипохромной** анемии (в связи с уменьшением поступления и всасывания в кишечнике основных компонентов пищи и микроэлементов (в частности железа). По мере **прогрессирования** пилородуоденального стеноза с наступлением многократной рвоты и обезвоживания возможно повышение количества эритроцитов и гемоглобина (за счет сгущения крови). Характерно также увеличение СОЭ.
2. БАК: снижение содержания общего белка и альбумина; при многократной рвоте и обезвоживании наступают электролитные нарушения — **гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия**; возможно снижение содержания железа. Резко выраженная **гипохлоремия** сопровождается развитием **гипохлоремического** алкалоза и повышением содержания в крови мочевины.
3. ЭКГ. Выраженные диффузные изменения в миокарде — снижение амплитуды зубца Т во многих отведениях. При нарушении электролитного состава крови появляются характерные изменения ЭКГ:
 - при **гипокальциемии** — прогрессирующее удлинение электрической систолы желудочков — интервала Q-T, реже укорочение интервала P-Q и снижение амплитуды зубца Т;



- при **гипокалиемии** — уменьшение амплитуды зубца Т или формирование двухфазного ($\pm$) или отрицательного несимметричного зубца Т; увеличение амплитуды зубца U; удлинение электрической систолы желудочков — интервала Q-T; горизонтальное смещение сегмента ST ниже изолинии.



Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. БАК: определение содержания в крови общего белка, белковых фракций, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, железа, кальция, натрия, хлоридов, калия.
3. ЭКГ.
4. ФГДС.
5. Рентгеноскопия желудка
6. УЗИ печени, почек, поджелудочной железы.

Малигнизация язвы желудка

Согласно современным данным, частота **малигнизации** язвы желудка не превышает 2% (Б. С. Рысс, Ю. И. Фишзон-Рысс, 1995). Данные прежних лет были завышены. Это объясняется тем, что за **малигнизовавшуюся** язву желудка принимали первично-язвенную форму рака желудка, которая по клиническому течению почти не отличается от хронической язвы желудка. К тому же первично-язвенная форма рака желудка в течение довольно длительного времени может протекать без генерализации процесса и давать периоды ремиссии с заживлением язвы. При этом долго сохраняется хороший аппетит и удовлетворительное состояние больного.

Установить **малигнизацию** желудка можно на основании следующих признаков:

- боль в подложечной области становится постоянной, **иррадиирует** в спину, особенно интенсивной боль бывает ночью;
- исчезает симптом локальности боли при пальпации, боль в **эпигастрии** становится диффузной;
- отмечается прогрессирующее падение массы тела больного;
- исчезает аппетит;
- появляется немотивированная нарастающая слабость;
- характерны прогрессирующая анемия, постоянно положительная реакция **Грегерсена** (реакция на скрытую кровь в кале) и стойкое снижение кислотности желудочного сока, обнаружение в нем молочной кислоты; стойкое увеличение СОЭ;
- при рентгеноскопии желудка выявляются признаки **малигнизации** язвы: широкий вход в язвенный кратер, атипичный рельеф слизистой вокруг «ниши», исчезновение складок и перистальтики в пораженном сегменте, вал инфильтрации вокруг язвы превышает диаметр кратера язвы, симптом погруженной ниши, появление дефекта наполнения;
- при ФЭГДС появляются характерные признаки «злокачественной язвы». Такие язвы чаще имеют неправильную форму, неровные, нечеткие, бугристые края. Дно язвы также неровное, бугристое, может быть плоским, неглубоким, покрыто сероватым налетом. В некоторых участках язвы может наблюдаться **подрытость** краев. Характерны диффузная инфильтрация и деформация стенки желудка в зоне язвы. Частым признаком является ригидность краев язвы при проведении прицельной биопсии и повышенная кровоточивость в зоне язвенного поражения. На слизистой оболочке, окружающей язву, имеются эрозии. Для окончательного суждения о характере язвы необходимо производить прицельную биопсию из краев и дна язвы в нескольких участках (не менее 5-6 **биоптатов**) с последующим гистологическим и цитологическим исследованием материала.

Дифференциальная диагностика доброкачественной и злокачественной язвы желудка представлена в табл. 17.

Программа обследования

- 1 ОА крови, мочи, кала.
- 2 Анализ кала на скрытую кровь.
3. БАК: определение содержания белка и белковых фракций, глюкозы, **аминотрансфераз**, щелочной **фосфатазы**, билирубина, мочевины, натрия, калия, хлоридов, железа.
- 4 ЭКГ.
5. ФЭГДС с прицельной биопсией слизистой.

Табл. 17. Дифференциальная диагностика доброкачественной и злокачественной язвы желудка

Признаки	Доброкачественная язва желудка	Злокачественная язва желудка
Возраст больного	Обычно моложе 40 лет	Обычно старше 40 лет
Продолжительность анамнеза заболевания	Большая	Не превышает 2 лет
Характер болевого синдрома	Интенсивные боли, связанные с приемом пищи, успокаиваются после эвакуации пищи из желудка	Постоянные ноющие боли
Локальная болезненность в эпигастрии при пальпации (симптом Менделя)	Характерна	Не характерна, болезненность диффузная
Раннее поседение и постарение	Не характерно	Характерно
Аппетит	Сохранен, но присуща ситофобия — боязнь приема пищи из-за болей	Снижен, извращен , «капризен», часто отсутствует
Снижение массы тела	Возможно, но только в периоде обострения болезни	Постоянное, прогрессирующее вплоть до истощения
Эмоциональный статус больного, жизненный тонус	Незначительное снижение в периоде обострения заболевания	Прогрессирующее снижение тонуса, интереса к жизни, рабоспособности , общая слабость, утомляемость
Анемия	Не характерна (при отсутствии кровотечения из язвы)	Постоянная, прогрессивно нарастающая
СОЭ	Не увеличена	Постоянно увеличена
Реакция Грегерсена	Положительная лишь в периоде обострения	Постоянно положительная
Кислотность желудочного сока	Нормальная, иногда незначительно снижена, значительно повышается после стимуляции гистамином , пентагастрином	Прогрессирующее снижение вплоть до ахлогидрии , которая сохраняется даже при максимальной стимуляции гистамином или пентагастрином
Рентгеноскопия желудка	«Ниша» имеет правильные очертания, уменьшается после лечения, перистальтика в зоне поражения сохранена, вход в язвенный кратер неширокий	«Ниша» с неправильными очертаниями , с широким входом в кратер язвы, вал инфильтрации вокруг язвы широкий, размеры «ниши» не меняются или незначительно уменьшаются после лечения; перистальтика в зоне поражения отсутствует
ФЭГДС	Язва округлая, овальная, края не подрывы, не кровоточат при дотрагивании гастроскопом. Язва уменьшается и заживает после лечения	Язва неправильной формы, края неровные, нечеткие, бугристые, «подрывные», ригидные, кровоточат при дотрагивании гастроскопом . После лечения размеры язвы не уменьшаются, не заживают или положительная динамика очень незначительная

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

К симптоматическим дуоденальным язвам относятся:

- лекарственные язвы;
- «стрессовые» язвы;
- язвы при синдроме Цоллингера-Эллисона;
- язвы при гиперпаратиреозе;
- язвы при других заболеваниях внутренних органов.

Лекарственные гастродуоденальные язвы

Гастродуоденальные язвы могут вызываться различными лекарственными средствами: НПВС (наиболее часто при лечении ацетилсалициловой кислотой, **индометацином, бутадионом**); препаратами раувольфии (резерпин, комбинированные гипотензивные средства, содержащие резерпин — **адельфан, адельфан-эзидрекс, кристепин-адельфан** и др.); глюкокортикоидами; препаратами, содержащими кофеин. **Ульцерогенным** эффектом могут обладать также антикоагулянты, калия хлорид, **гипогликемизирующие пероральные средства** — производные **сульфанилмочевины**, препараты наперстянки, **нитрофурановые** соединения. Механизм **ульцерогенного** влияния различных лекарственных средств различен и многообразен. Основными патогенетическими факторами лекарственного **ульцерогенеза** являются:

- угнетение образования слизистой оболочкой желудка **гастропротекторных простагландинов** и защитной слизи (аспирин и другие НПВС);
- прямое повреждающее влияние на поверхностный эпителий желудка с повышением его проницаемости для водородных ионов (другие нестероидные противовоспалительные средства, калия хлорид, сульфаниламидные препараты и др.);
- стимуляция секреции соляной кислоты **обкладочными** клетками и повышение, таким образом, агрессивных свойств желудочного сока (резерпин, кофеин, **глюкокортикоидные** препараты);
- гиперплазия **гастринпродуцирующих** клеток слизистой оболочки желудка и повышение секреции **гастрина**, что в свою очередь стимулирует секрецию гастрина и пепсина (глюкокортикоидные препараты);
- высвобождение ряда биологически активных соединений (гистамин, **серотонин** и др.), способствующих увеличению секреции соляной кислоты (резерпин и др.).

Лекарственные гастродуоденальные язвы являются острыми, как правило, чаще они возникают в желудке, чем в **12-перстной**

кишке, могут быть множественными, часто сочетаются с эрозиями **гастродуоденальной** области. Опасность лекарственных **гастродуоденальных** язв заключается в том, что они нередко осложняются или впервые проявляются **желудочнокишечными** кровотечениями, иногда перфорацией. Лекарственные язвы желудка могут протекать бессимптомно (это характерно прежде всего для глюкокортикоидных язв). Важнейшей особенностью лекарственных язв является быстрое их заживление после отмены лекарственного ульцерогенного препарата.

Ульцерогенные лекарственные препараты способны вызвать обострение язвенной болезни.

«Стрессовые» язвы

«Стрессовые» язвы — это **гастродуоденальные** изъязвления, возникающее при тяжелых патологических процессах, вызывающих развитие в организме человека стрессового состояния. К «стрессовым» язвам принято относить:

- язвы Кушинга у больных с тяжелой патологией ЦНС;
- язвы **Курлинга** при обширных и глубоких ожогах;
- язвы, развивающиеся после тяжелых, травматичных операций;
- язвы при инфаркте **миокарда**, различных видах шока.

Язвы Кушинга, эрозии гастродуоденальной области особенно часто наблюдаются при тяжелых черепно-мозговых травмах.

Язвы Курлинга развиваются при **очень** обширных и глубоких ожогах в течение первых 2 недель от момента ожога. Обычно они возникают на малой кривизне желудка и в луковице 12-перстной кишки и часто проявляются кровотечением (скрытым или явным), сопровождаются парезом желудка и кишечника; возможна перфорация в свободную брюшную полость или прикрытая перфорация.

В ряде случаев «стрессовые» язвы развиваются после тяжелых и травматичных оперативных вмешательств, при этом нередко они протекают незаметно и излечиваются самостоятельно. Описаны также гастродуоденальные язвы у больных в остром периоде инфаркта миокарда, с **декомпенсированными** пороками сердца. Они также могут протекать латентно или сразу проявиться осложнениями, чаще всего желудочнокишечными кровотечениями, что вообще является характерным для «стрессовых» язв.

Основными механизмами развития «стрессовых» **гастродуоденальных** язв являются:

- активация **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой** системы, повышенная секреция **глюкокортикоидов**, которые стимулируют желудочную секрецию, уменьшают продукцию защитной слизи, снижают регенерацию слизистой оболочки желудка, повышают образование **гистамина** из **гистидина** за счет активации фермента **гистидин-декарбоксилазы** (что в свою очередь приводит к гиперпродукции соляной кислоты);

- повышенная секреция **катехоламинов**, что способствует нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и развитию в ней ишемии;
- нарушения моторной функции желудка, развитие дуодено-гастрального рефлюкса, заброс дуоденального содержимого в желудок и повреждение слизистой оболочки желудка;
- повышение тонуса блуждающего нерва и усиление активности кислотно-пептического фактора **ульцерогенеза**.

Синдром Цоллингера-Эллисона

Описан Zollinger и Ellison в 1955 г. В настоящее время установлено, что этот синдром обусловлен **гастринпродуцирующей** опухолью. В 85-90% случаев она располагается в области головки или хвоста поджелудочной железы, исходит из клеток островков Лангерганса, но не из **α -клеток**, продуцирующих глюкагон, и не из р-клеток, вырабатывающих инсулин, а из клеток, продуцирующих **гастрин**. В 10-15% случаев опухоль локализуется в желудке, 12-перстной кишке, печени, надпочечниках. Есть точка зрения, что **гастриномы** внепанкреатической локализации встречаются даже чаще, чем панкреатической. Иногда синдром Цоллингера-Эллисона является проявлением множественного эндокринного аденоматоза (множественной эндокринной **неоплазии**) I типа (см. гл. «**Гиперпаратиреоз**»).

В 60-90% гастриномы являются злокачественными опухолями с медленными темпами роста.

Ведущей особенностью синдрома Цоллингера-Эллисона является образование пептических язв, резистентных к лечению, обусловленных гиперпродукцией **гастрина** и, соответственно, гиперпродукцией соляной кислоты и пепсина.

У подавляющего большинства больных язва локализуется в 12-перстной кишке, реже — в желудке, а также в тощей кишке. Довольно часто наблюдаются множественные язвы желудка, 12-перстной и тощей кишки.

Клинические проявления заболевания:

- боли **эпигастрии** имеют те же закономерности по отношению к приему пищи, что и при обычной язве 12-перстной кишки и желудка, но в отличие от них очень упорны, интенсивны и не поддаются противоязвенной терапии;
- чрезвычайно характерны упорная изжога и отрыжка кислым;
- важным признаком заболевания являются **поносы**, обусловленные поступлением в тонкий кишечник большого количества соляной кислоты и усилением вследствие этого моторики тонкой кишки и замедлением всасывания; стул обильный, водянистый, с большим количеством жира;

- возможно значительное снижение массы тела, что наиболее характерно для злокачественной **гастриномы**;
- язвы желудка и **12-перстной** кишки при синдроме **Цоллингера-Эллисона** не поддаются заживлению даже при продолжительной адекватной терапии;
- у многих больных отмечаются выраженные явления эзофагита, иногда даже с образованием язв и стриктур пищевода;
- при пальпации живота определяется выраженная болезненность в **эпигастрии** или **пилорoduоденальной** зоне, может быть положительным симптом Менделя (локальная **пальпаторная** болезненность в проекции язвы), имеется локальное защитное мышечное напряжение;
- в случаях злокачественного характера возможны метастазы в печень и, **соответственно**, значительное ее увеличение;
- рентгенологическое и эндоскопическое исследование желудка и 12-перстной кишки выявляет язву, признаки которой не отличаются от тех, что описаны выше при обычной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Лабораторные критерии синдрома Цоллингера-Эллисона

Относительно достоверными лабораторными признаками синдрома Цоллингера-Эллисона являются следующие:

- **гипергастринемия** (содержание **гастрина** в крови до 1000 пг/мл и более, в то время как при язвенной болезни оно не превышает верхней границы нормы 100 пг/мл);
- проба с секретинном — больному вводят внутривенно секретин в дозе 1-2 ЕД на 1 кг массы тела. При синдроме Цоллингера-Эллисона содержание гастрина в крови значительно повышается по сравнению с исходным уровнем, одновременно усиливается желудочная секреция. При язвенной болезни содержание гастрина в крови после применения секретина, наоборот снижается, и желудочная секреция тормозится;
- проба с кальция глюконатом — внутривенно вводится кальция глюконат в дозе 4-5 мг на 1 кг массы тела. При синдроме Цоллингера-Эллисона наблюдается повышение уровня гастрина в крови более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем (практически до уровня 500 пг/мл и выше), в то время как при язвенной болезни повышение **гастринемии** значительно менее выраженное;
- показатели желудочной секреции (А. А. Фишер, 1980):
 - **базальная** кислотная продукция свыше 15 и особенно 20 ммоль/ч;
 - отношение **базальной** кислотной продукции к максимальной 0.6 и более;
 - объем **базального** секрета свыше 350 мл/ч;

- кислотность **базального** секрета (дебит **базальной** секреции) более 100 ммоль/ч;
- максимальная кислотная продукция свыше 60 ммоль/ч.

Инструментальные методы выявления гастриномы

Выявление самой опухоли (**гастриномы**) производится с помощью УЗИ, компьютерной томографии, селективной абдоминальной ангиографии.

УЗИ поджелудочной железы и компьютерная томография выявляют опухоль лишь у 50-60% больных в связи с небольшими размерами опухоли.

Наибольшей информативностью обладает метод селективной абдоминальной ангиографии с взятием крови из панкреатических вен и определением в ней **гастрина**. С помощью этого метода правильный диагноз устанавливается у 80% больных.

Компьютерная томография обычно не обнаруживает опухоли диаметром менее 1 см.

Язвы при гиперпаратиреозе

Гиперпаратиреоз — заболевание, обусловленное патологической гиперпродукцией **паратгормона парашитовидными** железами.

Гастродуоденальные язвы при гиперпаратиреозе встречаются с частотой 8-11.5%. Механизм образования язв заключается в следующем:

- избыток паратгормона оказывает повреждающее влияние на слизистую оболочку **гастродуоденальной** зоны и стимулирует желудочную секрецию и образование соляной кислоты;
- **гиперкальциемия** стимулирует секрецию соляной кислоты и гастрин;
- при гиперпаратиреозе резко снижается трофика слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Клинические особенности течения гастродуоденальных язв при гиперпаратиреозе:

- язвы локализуются чаще всего в **12-перстной** кишке;
- язвы длительно протекают атипично;
- клинически манифестные формы характеризуются выраженным болевым синдромом, упорством течения, **резистентностью** к противоязвенной терапии, склонностью к осложнениям (кровотечение, перфорация);
- характерно частое **рецидивирование** язв.

При ФЭГДС и рентгеноскопии желудка выявляется язва, характеризующаяся теми же эндоскопическими и рентгенологическими проявлениями, что и обычная язвенная болезнь.

Клиническая картина и диагностика гиперпаратиреоза изложена в соответствующей главе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Гастродуоденальные язвы при других заболеваниях внутренних органов

Гастродуоденальные язвы при атеросклерозе брюшной аорты и артерий брюшной полости

При **выраженном** атеросклерозе брюшной аорты частота **гастродуоденальных** язв составляет 20-30%. В происхождении таких язв главное значение имеет ухудшение кровоснабжения желудка и резкое снижение трофики слизистой оболочки **гастродуоденальной** зоны.

Клиническими особенностями **гастродуоденальных** язв, развивающихся вследствие атеросклероза брюшной аорты, являются следующие:

- язвы развиваются не только у астеников (что более характерно для язвенной болезни *suí generis*), но и у **гиперстеников**;
- довольно часто язвы бывают множественными;
- характерна склонность к **осложнениям**, чаще всего встречаются кровотечения, имеющие склонность к рецидивам;
- рубцевание язв происходит очень медленно;
- течение язв нередко латентное;
- часто наблюдается **медиогастральная** локализация язв;
- у больных выявляются клинические и биохимические симптомы атеросклероза.

Гастродуоденальные язвы, развившиеся на фоне заболеваний органов пищеварения

Язвы при циррозе печени

Язвы гастродуоденальной области наблюдаются у 10-18% больных циррозом печени. Механизм образования язв заключается в следующем:

- снижение инактивации **гистамина** и **гастрина** в печени, повышение их содержания в крови, что приводит к гиперпродукции соляной кислоты;
- нарушение кровотока в портальной системе и развитие гипоксии и ишемии слизистой оболочки гастродуоденальной области;
- снижение секреции защитной желудочной слизи;

Клиническими особенностями язв при циррозе печени являются:

- преимущественная локализация в желудке;
- довольно часто стертая клиническая картина;
- частое осложнение язвы **гастродуоденальным** кровотечением;
- низкая эффективность противоязвенной терапии.

Язвы при хроническом панкреатите

Панкреатогенные язвы развиваются у 10-20% больных хроническим панкреатитом. В их патогенезе имеют значение снижение секреции гидрокарбонатов поджелудочной железой, злоупотребление алкоголем, **дуоденогастральный** рефлюкс, повышенная продукция **кининов**.

Панкреатогенные язвы имеют следующие особенности:

- чаще локализуются в **12-перстной** кишке;
- имеют упорное течение;
- реже возникают остро по сравнению с другими симптоматическими язвами;
- редко осложняются кровотечением.

Гастродуоденальные язвы при хронических неспецифических заболеваниях легких

При хронических неспецифических заболеваниях легких **гастродуоденальные** язвы развиваются у 10-30% больных. Основной причиной их развития являются гипоксемия и снижение резистентности слизистой оболочки **гастродуоденальной** зоны к агрессивным факторам желудочного сока.

Клиническими особенностями этих язв являются:

- преимущественно желудочная локализация;
- слабая выраженность болевого синдрома; отсутствие четкой связи боли с приемом пищи;
- умеренные диспептические расстройства;
- склонность к кровотечениям.

Гастродуоденальные язвы при хронической почечной недостаточности

При ХПН **гастродуоденальные** язвы наблюдаются у 11% больных. Особенно характерно развитие язв у больных, находящихся на программном гемодиализе. В патогенезе этих язв имеет значение уменьшение разрушения в почках **гастрина** и повреждающее влияние на слизистую оболочку желудка уремических токсических веществ.

Язвы при ХПН чаще локализуются в 12-перстной кишке и склонны к выраженным кровотечениям.

Гастродуоденальные язвы при сахарном диабете

В происхождении **гастродуоденальных** язв при сахарном диабете важнейшую роль играет поражение сосудов **подслизистого** слоя («диабетическая **микроангиопатия**»). Эти язвы обычно локализуются в желудке, протекают со стертой симптоматикой, часто осложняются **гастродуоденальными** кровотечениями.

ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА

Согласно литературным данным (Е. С. Рысс, Ю. И. Фишзон-Рысс, 1995) **постгастрорезекционные** расстройства развиваются у 35-40% больных, перенесших резекцию желудка. Наиболее распространенной классификацией этих расстройств является классификация **Alexander-Willams** (1990), согласно которой выделяют следующие три основных группы:

1. Нарушение опорожнения желудка в результате резекции **пилорического** отдела и, следовательно, транспорта желудочного содержимого и пищевого химуса в обход **12-перстной** кишки.
2. Метаболические нарушения вследствие удаления значительной части желудка.
3. Заболевания, к которым имелаась предрасположенность до операции.

Нарушение опорожнения желудка

Демпинг-синдром

Демпинг-синдром — это некоординированное поступление пищи в тонкий кишечник в связи с выпадением резервуарной функции желудка.

Различают демпинг-синдром ранний, наступающий сразу или через 10-15 минут после еды, и поздний, который развивается спустя 2-3 ч после еды.

Ранний демпинг-синдром

Патогенез раннего демпинг-синдрома заключается в быстром поступлении недостаточно обработанного пищевого химуса в тощую кишку. Это создает в начальном отделе тощей кишки чрезвычайно высокое осмотическое давление, что вызывает ток жидкости из кровеносного русла в просвет тонкой кишки и гиповолемию. В свою очередь, **гиповолемия** обуславливает возбуждение **симпато-адреналовой** системы и поступление в кровь **катехоламинов**. В ряде случаев возможно значительное возбуждение парасимпатической нервной системы, что сопровождается поступлением в кровотока **ацетилхолина, серотонина, кининов**. Указанные нарушения и обуславливают развитие клинической картины раннего демпинг-синдрома.

Основные **клинические проявления** раннего демпинг-синдрома:

- появление вскоре после еды резкой общей слабости, тошноты, выраженного головокружения, сердцебиений;
- потливость;

- бледность или, наоборот, покраснение кожи;
- тахикардия (реже — **брадикардия**);
- снижение артериального давления (это наблюдается чаще всего, но возможно и повышение).

Указанная симптоматика появляется, как правило, после приема большого количества пищи, особенно содержащей сладости.

Поздний демпинг-синдром

Патогенез позднего демпинг-синдрома заключается в избыточном сбросе пищи, особенно богатой углеводами, в тонкий кишечник, всасыванием углеводов в кровь, развитием гипергликемии, поступлением в кровь избыточного количества инсулина с последующим развитием гипогликемии. Значительную роль в избыточном поступлении инсулина в кровь играет повышение тонуса блуждающего нерва, а также выпадение эндокринной функции **12-перстной** кишки.

Основные клинические проявления:

- выраженное чувство голода;
- потливость;
- **головокружение**, иногда обморочное состояние;
- дрожание рук и ног, особенно пальцев кистей;
- двоение в глазах;
- покраснение кожи лица;
- сердцебиение;
- урчание в животе;
- позывы на дефекацию или учащенный стул;
- снижение содержания глюкозы в крови;
- после окончания приступа сильная разбитость, вялость.

В табл. 18 приведена дифференциальная диагностика раннего и позднего демпинг-синдрома.

Различают три *степени тяжести* демпинг-синдрома:

- *легкая степень* характеризуется эпизодическими и непродолжительными приступами слабости после приема сладких и молочных блюд; общее состояние больного удовлетворительное;
- *средняя степень тяжести* — указанная симптоматика развивается закономерно после каждого приема сладких и молочных блюд, сохраняется долго; общее состояние больных может страдать, но при этом нет резкого ограничения трудоспособности и снижения массы тела;
- *тяжелая степень* — проявляется очень выраженной симптоматикой, значительным нарушением общего состояния, резким снижением работоспособности, снижением массы тела, нарушением белкового, жирового, углеводного, минерального, витаминного обмена.

Табл. 18. Дифференциальная диагностика раннего и позднего демпинг-синдрома (А. В. Фролькис, 1991, с изм.)

Признаки	Ранний демпинг-синдром	Поздний демпинг-синдром
Время появления после еды	Через 10-20 минут или во время еды	Через несколько часов после еды
Исчезновение симптомов после повторного приема пищи	Не характерно	Характерно
Слабость, головокружение, обмороки	Характерны	Характерны
Сильные головные боли	Не характерны	Характерны
Судороги	Отсутствуют	Могут быть
Ознобы	Отсутствуют	Могут быть
Дрожь	Редко	Часто
Чувство жара	Характерно	Не характерно
Чувство голода	Характерно	Характерно
Боли и чувство тяжести в животе	Характерны	Характерны
Тошнота, отрыжка, рвота	Могут быть	На характерны
Отделение густой слюны	Характерно	Не характерно
Поносы	Могут быть	Не характерны
Цвет лица	Гиперемировано	Бледное
Потливость	Характерна	Характерна
Сердцебиение	Характерно	Может быть
Пульс	Частый	Может быть брадикардия
Урчание в животе	Характерно	Не характерно
Уровень глюкозы в крови	Повышен	Снижен

С увеличением срока после операции симптоматика демпинг-синдрома уменьшается.

Пострезекционный рефлюкс-гастрит

В происхождении пострезекционного рефлюкс-гастрита играет роль заброс кишечного содержимого с желчью в желудок. Желчь оказывает повреждающее влияние на слизистую оболочку желудка, чему способствует также прекращение продукции **гастрина** после удаления **дистальной** части желудка. Пострезекционный рефлюкс-гастрит развивается чаще после операции резекции желудка по **Бильрот-II**.

Клинически рефлюкс-гастрит проявляется тупыми болями в **эпигастрии**, ощущением горечи и сухости во **рту**, отрыжкой, снижением аппетита. При **ФЭГДС** выявляется картина атрофии слизистой оболочки культи желудка с признаками воспаления.

Постгастрорезекционный рефлюкс-эзофагит

Рефлюкс-эзофагит возникает вследствие недостаточной запирающей функции **кардии**. Как правило, при этом имеется и

рефлюкс-гастрит. В этом случае кишечное содержимое с примесью желчи забрасывается в пищевод, возникает щелочной **рефлюкс-эзофагит**. Он проявляется ощущением боли или жжения (**саднения**) за грудиной, чувством изжоги. Указанные признаки появляются обычно после еды, но могут быть и не связаны с приемом пищи. Часто беспокоят сухость и горечь во рту, ощущение «застревания» пищи в горле, чувство комка. Диагноз **рефлюкс-эзофагита** подтверждается при эзофагоскопии. В некоторых случаях рефлюкс-эзофагит может осложняться **стенозированием** пищевода.

Синдром приводящей петли

Синдром приводящей петли характеризуется стазом химуса с примесью желудочного, дуоденального содержимого и желчи в приводящей петле.

Чаще всего наблюдается хронический синдром приводящей петли. Обычно он обусловлен дискинезиями **12-перстной** кишки и приводящей петли или сращениями (спайками) в этой области.

Различают три степени тяжести синдрома приводящей петли.

Легкая степень проявляется редкими, непостоянными **срыгиваниями**, рвотой с примесью желчи после еды. Общее состояние больных существенно не страдает.

Средняя степень тяжести характеризуется болями и выраженным чувством тяжести в правом подреберье и **эпигастрии** после еды, часто возникает рвота с желчью, после чего боли могут уменьшаться, но не всегда.

Больные субъективно плохо переносят рвоту и часто пропускают прием пищи; масса тела и работоспособность снижаются.

Тяжелая степень проявляется частой и обильной рвотой после еды, сильными болями в эпигастрии и правом подреберье. Вместе с рвотными массами теряется большое количество желчи и панкреатического сока, что способствует нарушению пищеварения в кишечнике и потере массы тела. Общее состояние больных нарушается значительно, работоспособность ограничивается.

Синдром приводящей петли обычно развивается в течение первого года после операции.

В диагностике синдрома приводящей петли огромную роль играют анамнез, а также рентгеноскопия желудка и кишечника. При этом определяется длительное пребывание контрастного вещества в приводящей петле тощей и культе 12-перстной кишки.

Синдром отводящей петли

Синдром отводящей петли — это нарушение проходимости отводящей петли, обусловленное спаечным процессом. Основными симптомами являются неоднократно повторяющаяся рвота (практически после каждого приема пищи и часто вне связи с едой), прогрессирующее снижение массы тела, выраженные явления

обезвоживания. Таким образом, клиническая картина синдрома отводящей петли соответствует высокой кишечной непроходимости.

Синдром малого желудка

Синдром малого желудка развивается приблизительно у 8% перенесших резекцию желудка и обусловлен уменьшением объема желудка. Клиническая картина характеризуется выраженным ощущением тяжести в **эпигастрии**, переполненного желудка даже после небольшого приема пищи. Нередко наблюдаются тупые боли в эпигастрии, тошнота, отрыжка и даже рвота. При ФЭГДС обнаруживается, как **правило**, гастрит культи желудка.

По мере увеличения срока после операции клинические признаки синдрома малого желудка уменьшаются.

Метаболические нарушения вследствие удаления значительной части желудка

Наиболее ярким проявлением метаболических нарушений после резекции желудка является **постгастрорезекционная** дистрофия. Ее развитие обусловлено нарушением моторной и секреторной функции резецированного желудка и кишечника, нарушением выделения желчи, панкреатического сока, формированием синдромов **мальабсорбции** и **мальдигестии**. Постгастрорезекционная дистрофия характеризуется общей слабостью, снижением работоспособности, сухостью кожи, значительным падением массы тела, анемией, **гипопротеинемией**, **гипохолестеринемией**. Очень характерны электролитные нарушения: **гипокальциемия**, **гипонатриемия**, **гипохлоремия**. У некоторых больных развивается гипогликемия. Нарушение всасывания кальция в кишечнике приводит к появлению болей в костях, суставах, развитию **остеопороза**. При резком дефиците кальция развивается **гипокальциемическая** тетания. Выраженная пострезекционная дистрофия предрасполагает к развитию туберкулеза легких.

Заболевания, к которым имелась предрасположенность до операции

Пептическая язва анастомоза

Развитие **пептической** язвы анастомоза обусловлено сохранением **гастринпродуцирующих** клеток в культе оперированного желудка, что приводит к стимуляции секреторной функции желудка. Кислое желудочное содержимое поступает в тощую кишку и вызывает развитие пептической язвы анастомоза. Сохранение кислотообразующей функции желудка объясняется недостаточным объемом резекции, а также сохранением **гастринпродуцирующих** клеток в **фундальном** отделе желудка. **Пептическая** язва анастомоза

развивается у лиц, имевших до операции язву **12-перстной** кишки и высокую секреторную активность желудка.

Сохранение **гастринпродуцирующих** клеток наблюдается только при классической резекции желудка без **ваготомии**.

*Основными симптомами **пептической** язвы анастомоза являются:*

- интенсивные, упорные боли в **эпигастрии** или левой **эпигастральной** области, **иррадиирующие** в левую лопатку или спину;
- выраженная изжога;
- рвота (непостоянный синдром).

Пептическая язва анастомоза хорошо выявляется при **фиброгастроскопии** и рентгеноскопии желудка. Довольно часто **пептическая** язва анастомоза осложняется кровотечением и **пенетрацией** (в брыжейку тощей **кишки**, поперечную ободочную кишку, тело и хвост поджелудочной железы).

Возникновение язвы в культе желудка происходит исключительно редко.

Рак культы желудка

Рак культы желудка развивается чаще после резекции желудка по **Бильрот-II**, чем по **Бильрот-I**, что связывают с рефлюксом желчи в желудок. Определенную роль в развитии рака культы желудка играет также анаэробная флора, превращающая нитраты пищи в канцерогенные **нитрозамины**. Рак культы желудка развивается в среднем через 20-25 лет после резекции желудка, но возможно, конечно, и более раннее развитие. Как правило, опухоль располагается в области **гастроэнтероанастомоза**, а затем распространяется вдоль малой кривизны желудка к **кардиальному** отделу.

Основными симптомами рака культы желудка являются:

- постоянные боли в **эпигастральной** области;
- выраженное чувство тяжести в эпигастрии после еды, отрыжка тухлым;
- уменьшение или полное исчезновение аппетита;
- прогрессирующее исхудание больного;
- нарастающая слабость;
- развитие анемии;
- постоянно положительная реакция **Грегерсена**.

Рак культы желудка имеет форму полипа или язвы. Для ранней диагностики рака культы желудка чрезвычайно важно своевременно проводить **ФЭГДС** с обязательной биопсией слизистой оболочки желудка.

Больной после резекции должен находиться на диспансерном наблюдении и проходить **ФЭГДС** 1-2 раза в год. В дальнейшем **ФЭГДС** производится при появлении или усилении «желудочных» жалоб.

ХЛОРГИДРОПЕНИЧЕСКАЯ КОМА

Хлоргидропеническая (хлоропривная, гипохлоремическая) кома — коматозное состояние, развивающееся вследствие тяжелых нарушений водно-электролитного баланса при значительной и длительной потере организмом воды и солей, в первую очередь хлора и натрия.

Этиология

1. Упорная рвота любого происхождения (декомпенсированный стеноз привратника язвенной или раковой этиологии; дуоденальная непроходимость; синдром **Цоллингера-Элиссона** — **гастринпродуцирующая** опухоль поджелудочной железы в сочетании с незаживающей и часто обостряющейся язвой **гастро-дуоденальной** области; опухоли мозга; неукротимая рвота беременных; кишечная непроходимость; отравления; желчнокаменная болезнь; острый панкреатит; заболевания почек).
2. Неукротимые поносы любой этиологии (**токсикоинфекция**, энтериты, болезнь Крона, спру, тяжелая степень **глутеновой энтеропатии**, неспецифический язвенный колит, холера и др. кишечные инфекции, нерациональное использование слабительных средств).
3. Чрезмерный диурез при избыточном применении мочегонных средств.
4. Повторные промывания желудка, частые плевральные пункции, **парацентез** брюшной полости с удалением большого количества жидкости.
5. Длительная бессолевая диета.
6. Интенсивное и длительно продолжающееся потоотделение.
7. **Надпочечниковая** недостаточность в фазе резко выраженного обострения.
8. **Полиурическая** фаза почечной недостаточности.

Патогенез

Вышеназванные этиологические факторы приводят к потере воды, хлора, натрия, калия. Развиваются резкое обезвоживание, **гиповолемия**, сгущение крови. Электролитные нарушения приводят к развитию метаболического (**гипохлоремического, гипокалиемического**) алкалоза. Алкалоз уменьшает количество ионизированного кальция в крови. Вследствие дегидратации, **гиповолемии**, метаболического алкалоза нарушается кровоснабжение внутренних органов. Прежде всего страдают почки — снижается **клубочковая** фильтрация, развивается **олигоанурия**. Длительное расстройство кровообращения в почках приводит к органическим **повреждени-**

ям канальцев. Наряду с этим идет усиленный распад белков и возникает азотемия.

Клиническая картина

У большинства больных кома развивается постепенно, чаще всего после предшествовавшей длительной рвоты, диареи, обильного диуреза (в зависимости от основного заболевания). В **прекоматозном** состоянии беспокоят резкая слабость, головокружение, выраженная жажда, сухость во рту, сердцебиения, мышечные подергивания, нередко судороги в икроножных мышцах.

Кома характеризуется следующими признаками:

- заостренные черты лица, запавшие глаза, осунувшееся лицо;
- выраженная сухость кожи, снижение ее **тургора** и эластичности;
- сухость языка, слизистой оболочки полости рта, сухие потрескавшиеся губы, покрытые коричневатыми корочками;
- зрачки широкие;
- мышечные подергивания, нередко судороги (при **гипокальциемии**);
- снижение сухожильных рефлексов;
- пульс **частый**, малой величины;
- артериальное давление значительно снижено;
- при осмотре живота можно видеть перистальтику желудка (при стенозе привратника), при пальпации определяются шум плеска и низкое расположение границы желудка;
- при тяжелом течении комы, особенно при недостаточно активном и поздно начатом лечении, возможно развитие ОПН.

Лабораторные данные

1. ОАК: повышение содержания эритроцитов и гемоглобина (сгущение крови), **гематокрита** до 55% и более, лейкоцитоз, увеличение **СОЭ**.
2. **ОАМ**: снижение количества и относительной плотности мочи — появляется **протеинурия**, возможна **цилиндрурия**.
3. БАК: снижение содержания натрия (обычно ниже 120 ммоль/л), калия (ниже 2.5-2 ммоль/л), хлора (ниже 85 ммоль/л), общего белка, повышение содержания в крови мочевины, креатинина, возможно увеличение уровня билирубина.
4. Исследование кислотно-щелочного состояния: метаболический алкалоз.
5. ЭКГ: диффузные изменения миокарда, признаки **гипокалиемии**: сглаживание и деформация зубца Т, смещение интервала ST книзу от изолинии.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. БАК: определение содержания калия, натрия, хлора, кальция, билирубина, **трансаминаз**, общего белка, глюкозы.
3. Исследование кислотно-щелочного состояния.
4. ЭКГ.
5. Консультация невропатолога.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНТЕРИТ

Хронический энтерит — полиэтиологическое заболевание тонкого кишечника, характеризующееся развитием воспалительно-дистрофических процессов, **дисрегенераторными** изменениями, атрофией слизистой оболочки тонкой кишки различной степени, нарушением всех функций тонкого кишечника, в первую очередь всасывательной и пищеварительной.

Хронический энтерит не является воспалительным заболеванием в классическом понимании этого термина. Наряду с элементами воспаления в тонкой кишке развиваются выраженные дистрофические изменения, нарушается регенерация слизистой оболочки, развивается ее атрофия, что приводит к развитию синдромов **мальдигестии** и **мальабсорбции**. Страдают также эндокринная, иммунологическая и моторная функции тонкой кишки. При преимущественном поражении проксимального отдела тонкой кишки принято говорить об **еюните**, при преимущественном поражении **дистального** отдела подвздошной кишки — об **илеите**.

Этиология

Перенесенные острые кишечные инфекции

По данным Е. А. Бейол (1986), А. В. Фролькиса (1997) перенесенные кишечные инфекции являются причиной развития хронического энтерита приблизительно у 33-40% больных. Хронический энтерит развивается после перенесенной дизентерии, **сальмонеллеза**, стафилококковой инфекции. В последние годы большое значение придают **иерсиниям**, **кампилобактериям**, протее, синегнойной палочке, **протозойной** и глистной инвазии (лямблии, аскариды, **стронгилоиды**, широкий **лентец**, **криптоспидии** и др.). Определенную роль могут играть и перенесенные **энтеровирусные** инфекции.

При массивной инвазии причиной хронического энтерита могут быть лямблии. Инвазии лямблиями наиболее подвержены лица — носители антигенов **HLA-A1** и **B12**.

Алиментарный фактор

В развитии хронического энтерита определенное значение имеют питание всухомятку, переедание, употребление несбалансированной по составу пищи (т.е. преимущественно углеводной и бедной витаминами), злоупотребление пряностями, острыми приправами. Следует, однако, заметить, что названные алиментарные погрешности не являются, естественно, основными этиологическими факторами. Они скорее предрасполагают к развитию этого заболевания.

Злоупотребление алкоголем

Алкоголь может вызывать нарушение функции слизистой оболочки, оказывать на нее токсическое воздействие и способствовать развитию хронического энтерита.

Аллергия

Наибольшее значение среди **аллергизирующих** воздействий имеет пищевая аллергия. «Пищевой аллергией называют клинические проявления повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, зависящие от иммунной реакции пищевых антигенов с соответствующими антителами или сенсибилизированными лимфоцитами» (А. М. Ногаллер, 1986).

Наиболее частыми **аллергогенными** продуктами являются коровье молоко, рыба, шоколад, яйца и др.

Воздействие токсических и лекарственных веществ

Хронические энтериты могут развиваться вследствие воздействия токсических веществ (мышьяка, свинца, ртути, цинка, фосфора и др.), а также при длительном применении многих лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, цитостатиков, некоторых антибиотиков и др.).

Ионизирующее излучение

Ионизирующее воздействие на тонкий кишечник вызывает развитие лучевого энтерита. Это возможно при лучевой терапии злокачественных опухолей брюшной полости, малого таза.

Недостаточность илеоцекального клапана

Илеоцекальный клапан препятствует **регургитации** содержимого толстой кишки в тонкую. Через 2-3 ч после еды его барьерная функция резко усиливается. В сохранении функции илеоцекального клапана большую роль играет слепая кишка. Она защищает **илеоцекальный** клапан от чрезмерного гидравлического давления, являясь своего рода «отдушиной». В норме длина слепой кишки 8-10 см. При врожденном недостаточном ее развитии (у 6% людей) появляется **илеоцекальная** недостаточность.

Формирование слепой кишки заканчивается к 4 годам жизни. Врожденная неполноценность ее может, таким образом, проявиться рано и недостаточность илеоцекального клапана может иметь место уже в раннем детском возрасте. При недостаточности илеоцекального клапана происходит заброс содержимого толстого кишечника в тонкую кишку во время **натуживания**, дефекации, повышенного давления в толстой кишке — это и есть основная причина развития **рефлюкс-энтерита**.

Согласно Я. Д. Витебскому, выделяют врожденную и приобретенную, а также относительную и абсолютную **илеоцекальную** недостаточность. При относительной недостаточности клапан ос-

тается открытым только при высоком давлении в толстой кишке; при абсолютной — клапан зиет постоянно.

Недостаточность большого дуоденального соска

При недостаточности большого дуоденального соска происходит истечение желчи вне пищеварения в тонкий кишечник, что способствует развитию **энтерита**, диареи (желчные кислоты стимулируют моторную функцию кишечника).

Перенесенные операции желудочнокишечного тракта

Развитию хронического энтерита способствует **гастроэктомия** или резекция желудка, ваготомия, наложение **гастроэнтероанастомоза**, резекция кишечника. Имеет также значение развитие послеоперационных спаек кишечника.

Аномалии развития кишечника

Развитию хронического энтерита способствуют мегаколон, врожденные изменения формы тонкой кишки.

Ишемия стенки тонкой кишки

Ишемические изменения различного характера в стенке тонкого кишечника способствуют нарушению регенерации слизистой оболочки тонкой кишки, развитию в ней воспалительно-дистрофических изменений (см. гл. «**Ишемическая болезнь кишечника**»).

Причины, вызывающие развитие вторичного хронического энтерита

Вторичный хронический энтерит развивается при заболеваниях органов пищеварения (язвенной болезни желудка и **12-перстной кишки**, хроническом гепатите, циррозе печени, заболеваниях **желчевыводящих путей**, поджелудочной железы), заболеваниях почек с развитием хронической почечной недостаточности (уремические энтериты); системных заболеваниях соединительной ткани; экземе; псориазе; эндокринных заболеваниях (**тиреотоксикоз**, сахарный диабет); заболеваниях органов кровообращения и органов дыхания; **иммунодефицитных состояниях**.

Патогенез

Основными патогенетическими факторами хронического энтерита являются следующие.

Воспаление и нарушение физиологической регенерации слизистой оболочки тонкой кишки

При хроническом энтерите развивается воспалительный процесс (**строма** слизистой оболочки инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами, **эозинофилами**), однако интенсивность его не велика.

Современные гастроэнтерологи считают, что наибольшее значение в патогенезе этого заболевания имеют дистрофические изменения и нарушение физиологической регенерации слизистой оболочки тонкого кишечника. При хроническом энтерите наблюдаются явления пролиферации эпителия крипт и запаздывание процессов **дифференцировки энтероцитов**. Вследствие этого большинство ворсинок тонкой кишки оказывается выстланным недифференцированными, незрелыми и, следовательно, функционально неполноценными **энтероцитами**, которые быстро погибают. Указанные обстоятельства, естественно, способствуют развитию атрофии слизистой оболочки, синдромов **мальдигестии** и **мальабсорбции**.

Нарушение клеточного и гуморального иммунитета с развитием вторичного функционального иммунодефицитного состояния и роль аллергических механизмов

Кишечник является важнейшим органом иммунитета. В тонком кишечнике имеются следующие компоненты иммунной системы:

- **интраэпителиальные Т- и В-лимфоциты** (расположены между эпителиальными клетками слизистой оболочки);
- В- и Т-лимфоциты собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки, среди **В-лимфоцитов** преобладают преимущественно продуцирующие **IgA**;
- **пейеровы** бляшки в **подслизистом** слое, содержащие В-лимфоциты (50-70%) и Т-лимфоциты (11-40%);
- **солитарные лимфоидные** фолликулы — в слизистом и подслизистом слоях. Они содержат Т- и В-лимфоциты, макрофаги.

Важным элементом иммунной системы **желудочнокишечного** тракта является система секреторных иммуноглобулинов. В кишечном содержимом присутствуют все классы иммуноглобулинов, но важнейшим является IgA. Он синтезируется плазматическими клетками собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки.

Секреторный IgA обладает рядом важнейших свойств (Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, 1998):

- имеет высокую устойчивость к **протеолитическим** ферментам;
- обладает **антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью** и опсонизацией фагоцитоза через **Fc- α -рецептор** фагоцитирующих клеток. Тем самым секреторный IgA принимает участие в проникновении антигена в **пейерову** бляшку;
- не связывает компоненты антигена, поэтому иммунный комплекс, образованный с участием IgA, не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку кишечника;
- препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов к эпителию слизистой оболочки кишки, что блокирует поступление их в кровь. Антиадгезивные

свойства **IgA** обуславливают его антибактериальные, антивирусные и антиаллергенные свойства.

Нарушение функционирования иммунной системы тонкого кишечника, недостаточная продукция лимфоцитами **γ -интерферона, интерлейкина-2**, дефицит **IgA** способствуют проникновению в организм микробных антигенов и развитию аутоиммунных механизмов, поддержанию воспалительно-дистрофических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки. Определенную роль в патогенезе хронического энтерита играют аллергические механизмы — продукция антител к кишечным бактериям (микробная аллергия), антител к продуктам питания (пищевая аллергия), элементам ткани кишечника (тканевая аллергия, аутоиммунные реакции).

Дисбактериоз кишечника

В патогенезе хронического энтерита большое значение имеет развитие **дисбактериоза**, появлению которого способствует нарушение функции иммунной системы **желудочнокишечного** тракта, а также нерациональное лечение антибиотиками. Под влиянием дисбактериоза усугубляется нарушение пищеварения и всасывания в тонкой кишке (в первую очередь страдает переваривание жиров). Бактериальные токсины активируют **аденилциклазу энтероцитов**, что ведет к увеличению циклического **аденозинмонофосфата**, резкому повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, выходу в просвет кишки воды, электролитов, появлению выраженной диареи и развитию обезвоживания.

Нарушение функции гастроинтестинальной эндокринной системы

В тонкой кишке, главным образом **12-перстной**, вырабатывается ряд гормонов, оказывающих влияние на ее функции. Подробно о **гастроинтестинальных** гормонах см. в гл. «Хронический гастрит» и «Опухоли **АПУД-системы**». Здесь же приводятся лишь данные о наиболее важных гормонах, имеющих отношение к регуляции деятельности тонкого кишечника.

Гастрин — вырабатывается **G-клетками антральной** части желудка, поджелудочной железы, проксимального отдела тонкой кишки. Оказывает стимулирующее влияние на моторику 12-перстной кишки.

Мотилин — вырабатывается **Мо-клетками** верхних отделов тонкой кишки, усиливает моторику тонкого кишечника.

Соматостатин — вырабатывается в поджелудочной железе, **кардиальном** отделе желудка, верхнем и нижнем отделах тонкой кишки. Тормозит продукцию **гастрина, мотилина**, угнетает моторную функцию кишечника.

Вазоактивный интестинальный полипептид — вырабатывается в тонком кишечнике, желудке, поджелудочной железе. Стимулирует

кишечную и панкреатическую секрецию, кишечную **моторику**, секрецию инсулина, **вазодилатацию**.

Вещество Р — вырабатывается в клетках ЕС в **кардиальном** и **антральном** отделах желудка, тонком кишечнике. Усиливает перистальтику кишечника, стимулирует секрецию панкреатического сока, слюны, вызывает вазодилатацию.

Энтероглокагон — вырабатывается **А-клетками** проксимальных отделов тонкой кишки. Замедляет перемещение содержимого по тонкому кишечнику. Является «гормоном роста для **желудочнокишечного тракта**» (Bloom, Polak, 1982), так как он необходим для поддержания нормальной жизни и размножения (клеточного цикла) клеток **желудочнокишечного** тракта. Энтероглокагон изменяет скорость репликации клеток, оказывает трофическое **влияние**, способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки кишечника при различных ее повреждениях.

Нарушение функционирования **гастроинтестинальной** эндокринной системы способствует **прогрессированию** воспалительно-дистрофических изменений и снижению регенеративных способностей слизистой оболочки тонкого кишечника.

Нарушение кишечного полостного и мембранного (пристеночного) пищеварения

Воспалительно-дистрофические и **атрофические** изменения слизистой оболочки ведут к низкому уровню функционирования **энтероцитов**, дефициту пищеварительных ферментов — **лактазы, мальтазы, щелочной фосфатазы**, причем наиболее выражена **лактазная** недостаточность. Полостное пищеварение резко снижается.

Наряду с полостным пищеварением страдает и пристеночное (мембранное), которое осуществляется на поверхности **энтероцитов** (на «щеточной кайме») ферментами, синтезируемыми самими кишечными клетками. Мембранное пищеварение является важным заключительным **этапом** гидролиза пищевых веществ.

Пристеночное (мембранное) пищеварение при хроническом энтерите значительно нарушается, наряду с этим резко снижается всасывательная функция кишечника (развиваются синдромы **мальдигестии** и **мальабсорбции**).

Ферментопатии

При хроническом **энтерите**, особенно при длительном его течении, практически всегда имеются **ферментопатии**. У ряда больных **ферментопатия** может быть первичная, генетически обусловленная (чаще всего **лактазная** недостаточность), проявляющаяся или усугубляющаяся при хроническом энтерите. Ферментопатия способствует развитию синдромов мальдигестии и **мальабсорбции**.

Ферментопатия обусловлена нарушением **ферментообразовательной** функции энтероцитов, ее развитию способствует усиление **перекисного** окисления в клетках тонкого кишечника. Высокая

активность перекисного окисления липидов угнетает, прежде всего образование лактазы, мальтазы, сахаразы.

Изменения моторной функции кишечника

При хроническом энтерите нарушается также и моторная функция кишечника, чему способствует изменение функции **гастроинтестинальной** эндокринной системы. Нарушение моторики кишечника происходит по типу гипер- и гипомоторной дискинезии. При **возрастании** моторики кишечника уменьшается контакт **пищевого химуса** со слизистой оболочкой кишечника и наблюдается **ослабление** пищеварительных процессов. При уменьшении моторики кишечника нарушается продвижение химуса, развивается его стаз, что сопровождается **дисбактериозом**, повреждением мембран **энтероцитов**, нарушением преципитации желчных кислот в кишечнике.

В **конечном итоге** патогенетические факторы приводят к развитию синдромов **мальдигестии** и **мальабсорбции**, нарушениям **белкового**, **жирового**, **углеводного**, **минерального**, **витаминового** обмена и выраженным **экстраинтестинальным** расстройствам.

Патогенез хронического энтерита представлен на рис. 12.



Рис 12- Патогенез хронического энтерита.

Классификация хронических энтеритов

(А. В. Фролькис, 1996, с изменениями).

1. Этиология.
 - 1.1. **Инфекционные.**
 - 1.2. **Паразитарные.**
 - 1.3. Токсические.
 - 1.4. Медикаментозные.
 - 1.5. Алиментарные.
 - 1.6. **Радиационные.**
 - 1.7. После операций на тонкой кишке.
 - 1.8. Врожденные аномалии кишечника и **энзимопатии.**
 - 1.9. При недостаточности **илеоцекального** клапана и большого дуоденального соска.
 - 1.10. Вторичные (при других заболеваниях).
2. Преимущественная локализация.
 - 2.1. Хронический еюнит.
 - 2.2. Хронический **илеит.**
 - 2.3. Хронический тотальный энтерит.
3. Характер морфологических изменений тонкой (тощей) кишки.
 - 3.1. Еюнит без атрофии.
 - 3.2. Еюнит с умеренной парциальной ворсинчатой атрофией.
 - 3.3. Еюнит с субтотальной ворсинчатой атрофией.
4. Клиническое течение.
 - 4.1. Легкое течение.
 - 4.2. Средней тяжести.
 - 4.3. Тяжелое течение.
5. Фаза заболевания.
 - 5.1. Фаза обострения.
 - 5.2. Фаза ремиссии.
6. Характер функциональных нарушений тонкого кишечника.
 - 6.1. Синдром недостаточности пищеварения (**мальдигестия**).
 - 6.2. Синдром недостаточности кишечного всасывания (**маль-абсорбция**).
 - 6.3. Синдром экссудативной **энтеропатии.**
 - 6.4. Синдром многофункциональной недостаточности тонкой кишки (**энтеральная** недостаточность).
7. Степень вовлечения толстой кишки.
 - 7.1. Без сопутствующего колита.
 - 7.2. С сопутствующим колитом.
8. **Экстраинтестинальные** расстройства.

Клиническая картина

Все клинические проявления хронического энтерита подразделяют на местные и общие симптомы.

Местный энтеральный синдром

Для местного **энтерального** синдрома характерны следующие клинические симптомы.

Расстройство стула

Для хронического энтерита наиболее характерна диарея, частота стула колеблется от 4-6 до 20 раз в сутки. Иногда больные отмечают бурные позывы к дефекации сразу после еды, при этом испражнения обильные, водянистые. Дефекация может сопровождаться общей **слабостью**, дрожанием рук, тахикардией, снижением артериального давления.

Количество кала при хроническом энтерите увеличено (полифекалия), кал жидкий или кашицеобразный, светло-желтого цвета, содержит кусочки непереваренной пищи, мышечных волокон (**креаторея**). Наличие крови и слизи в кале нехарактерно. При большом содержании жира (**стеаторея**) кал становится серым, глинистым, блестящим, **мазевидным**. Преобладание гнилостных процессов обуславливает зловонный запах и щелочную реакцию кала. При бродильных процессах в кишечнике каловые массы пенистые, с пузырьками газа, имеют кислую реакцию.

Появление диареи при хроническом энтерите обусловлено:

- кишечной гиперсекрецией;
- повышением осмотического давления в полости тонкой кишки;
- кишечной экссудацией;
- ускорением пассажа кишечного содержимого;
- недостаточной абсорбцией желчных кислот в тонкой **кишке**.

При легкой и среднетяжелой форме хронического энтерита диарея обусловлена преимущественно усилением экссудации, при тяжелой форме заболевания — кишечной гиперсекрецией и увеличением осмотического давления в полости тонкой кишки (Н. И. Екиснина, 1981).

Метеоризм

Метеоризм наиболее выражен во второй половине дня (на высоте кишечного пищеварения), сопровождается умеренными болями в животе разлитого характера, которые усиливаются после еды и уменьшаются после **отхождения** газов и дефекации. При метеоризме живот увеличивается в объеме, больному мешает пояс, ремень, ощущается затруднение дыхания. При перкуссии живота отмечается распространенный тимпанит. Метеоризм часто сопровождается болями в области сердца, сердцебиениями, иногда **пароксизмальной** тахикардией. Нередко метеоризм усиливается после приема сладкого молока и блюд, его содержащих.

Боли в животе

Боли в животе при хроническом энтерите не являются ведущим симптомом, но наблюдаются довольно часто. Они локализуются вокруг пупка (при преимущественном поражении тощей кишки), в правой подвздошной области (при преимущественном поражении подвздошной кишки); нередко боли распространяются по всему животу.

При хроническом энтерите возможны следующие типы болей в животе:

- спастические;
- вследствие метеоризма;
- **мезентериальные**;
- вследствие ганглионита;
- смешанного характера.

Спастические боли обусловлены спастическими сокращениями тонкого кишечника и носят приступообразный характер, локализуются вокруг пупка.

Боли вследствие метеоризма — обычно постоянного характера, связаны с раздутием кишки газами и уменьшаются после **отхождения** газов и дефекации.

Мезентериальные боли обусловлены развитием неспецифического **мезаденита**. Эти боли носят постоянный характер, не связаны с едой, не купируются **холинолитиками**, спазмолитиками, не исчезают после дефекации и **отхождения** газов. Боли располагаются по ходу брыжейки тонкой кишки в направлении: правая подвздошная область — область пупка — левое подреберье. При вовлечении в воспалительный процесс брыжейки тонкого кишечника проявляется **пальпаторная** болезненность в следующих точках:

- *точка Пергеса* — слева и выше пупка на уровне XII грудного и I поясничного позвонка;
- *точки Штернберга* — 1 — в **илеоцекальной** области, 2 — выше пупка справа на уровне II поясничного позвонка.

Кроме того, при развитии **мезоаденита** появляется *перекрестный симптом Штернберга*. Методика определения симптома следующая. С помощью глубокой скользящей пальпации правой рукой прощупывают слепую кишку и отодвигают ее кнаружи и несколько книзу. Не отпуская правой руки, левой рукой ощупывают правую подвздошную область **медиальнее** смещенной слепой кишки. При воспалении **мезентериальных** лимфатических узлов здесь обнаруживается четкая болезненность. Если же боль обусловлена воспалением слепой кишки, то медиально от нее болезненности нет.

Боли вследствие ганглионита. При хроническом энтерите возможно вовлечение в патологический процесс ганглиев вегетативной нервной системы. В этом случае боли носят своеобразный

жгучий характер, они постоянные, не уменьшаются после дефекации и **отхождения** газов, а также после применения спазмолитиков.

Боли смешанного характера обусловлены сочетанием причин, вызывающих боли в животе. Чаще всего это сочетание спастических болей и болей, обусловленных метеоризмом.

Характерными местными проявлениями хронического энтерита являются *урчание в животе, непереносимость сладкого молока*, что проявляется метеоризмом, диареей после приема молока и блюд, его **содержащих**. Это обусловлено либо аллергией к молоку, либо недостатком в кишечнике **лактазы** (врожденным или приобретенным), расщепляющей молочный сахар — лактозу.

При объективном исследовании больного можно выявить следующие характерные проявления местной **энтеральной** симптоматики:

- обложенность языка серовато-белым налетом;
- вздутие живота, преимущественно в центральных отделах (при выраженном метеоризме) или **западение** в различных отделах живота (при выраженной диарее).

В. П. Образцов указывал в своих лекциях на следующие характерные признаки хронического энтерита:

- громкое урчание при пальпации слепой кишки, что обусловлено поступлением жидкого содержимого тонкого кишечника в слепую кишку; особенно это выражено при недостаточности **илеоцекального** клапана. В норме слепая кишка при пальпации не урчит, потому что содержимое в ней достаточно густое;
- урчание при пальпации терминального отрезка подвздошной **кишки**;
- спастические сокращения терминального отрезка подвздошной кишки.

Общий энтеральный синдром

Общий энтеральный синдром развивается при **среднетяжелой** и тяжелой формах заболевания и обусловлен развитием синдромов **мальдигестии** (нарушение пищеварения в тонком кишечнике) и **мальабсорбции** (нарушение всасывательной способности кишечника).

Больные жалуются на общую слабость, недомогание, снижение работоспособности, раздражительность, плохой аппетит, ухудшение памяти, головные боли, головокружение. У многих больных развивается функциональный демпинг-синдром (характерен для энтерита с преимущественным поражением подвздошной кишки). Он заключается в том, что после приема пищи, особенно богатой углеводами, вследствие быстрого пассажа пищи по кишечнику, быстрого всасывания углеводов и раздражения **инсулярного** аппа-

рата возникают явления гиперинсулинизма: потливость, дрожание рук, сердцебиение.

У больных **хроническим** энтеритом сухая, шелушащаяся, бледная или сероватого цвета кожа, **тургор** и эластичность ее снижены, пигментные пятна на лице, шее, тусклые, ломкие **ногти**, иногда по типу «часовых стекол», легко выпадающие волосы. Язык с отпечатками зубов по краям, иногда малиново-красный, потрескавшийся, сосочки атрофированы («лакированный **язык**»).

В связи с синдромами **мальабсорбции** и **мальдигестии** развиваются нарушения всех видов обмена.

Расстройства белкового обмена

Расстройства белкового метаболизма проявляются следующей симптоматикой:

- прогрессирующее падение массы тела;
- атрофия мышц, снижение мышечной силы;
- **гипопротеинемия** (содержание общего белка и альбумина в крови резко снижено), при резко выраженном падении в крови белка развиваются **гипопротеинемические** отеки;

Причинами нарушений белкового обмена при хроническом энтерите являются:

- уменьшение активности в слизистой оболочке тонкой кишки ферментов, участвующих в гидролизе белков (**глицин-лейциндипептидазы** и др. **пептидогидролаз**, **энтерокиназы** и др. ферментов);
- нарушение всасывания аминокислот;
- синдром экссудативной **энтеропатии** с повышенной потерей белка в просвет **желудочнокишечного** тракта.

Расстройства жирового обмена

Тонкий кишечник играет большую роль в обмене **липидов**: в нем происходит синтез холестерина, **триглицеридов**, абсорбция жиров, транспорт экзогенных триглицеридов (нейтральных жиров) в виде **хиломикронов**, эндогенных **липопротеинов** низкой плотности. Часть липидов выделяется с калом.

Расстройства жирового обмена имеют следующую характерную симптоматику:

- снижение массы тела, исчезновение подкожной жировой клетчатки;
- **стеаторея** (повышенное выделение жиров с калом);
- изменение **липидного** спектра сыворотки крови (снижение содержания холестерина, **фосфолипидов**, триглицеридов).

Основные причины нарушения липидного обмена:

- снижение активности в тощей кишке липазы, обеспечивающей начальные стадии гидролиза триглицеридов;

- нарушение переваривания и всасывания жира.

Расстройства углеводного обмена

Нарушения обмена углеводов при хроническом энтерите наблюдаются реже, чем нарушение белкового и **липидного** обменов, выражены значительно меньше и проявляются следующей симптоматикой:

- бродильная кишечная диспепсия (вздутие живота, урчания, переливания, выраженный метеоризм, диарея). Эти симптомы обусловлены брожением всосавшихся углеводов под влиянием кишечной флоры;
- склонность к снижению содержания в крови глюкозы, выраженные **гипогликемические** проявления наблюдаются не часто;
- непереносимость молока (обусловлена дефицитом фермента **лактазы**);
- пологая **гликемическая** кривая после нагрузки глюкозой.

Причинами нарушения обмена углеводов являются:

- уменьшение активности ферментов, расщепляющих углеводы: дефицит **лактазы** (у 70-85% больных), **сахаразы** (у 45-50%), **мальтазы** (у 55% больных), а также **α -амилазы**, вырабатываемой поджелудочной железой, и **γ -амилазы**, продуцируемой **энтероцитами**;
- нарушение всасывания углеводов в тонкой кишке.

Расстройства минерального обмена

Нарушения минерального обмена являются чрезвычайно характерными для выраженного синдрома **мальабсорбции**.

Гипокальциемия развивается у 87% больных при длительности заболевания больше 10 лет (Л. П. Мягкова, 1996). Основные проявления недостатка кальция:

- снижение содержания кальция в крови;
- повышенная нервно-мышечная возбудимость (судороги рук и ног, туловища; боли в мышцах; положительный симптом **Хвостека** — судорожное сокращение мимической мускулатуры и соответствующей половины лица при постукивании у козелка ушной раковины, в месте выхода лицевого нерва; положительный симптом **Труссо** — в манжетку тонометра, наложенную на область плеча, нагнетается воздух, и при достижении в ней величины давления, превышающей систолическое АД, происходит судорожное сокращение кисти в виде «руки **акушера**»);
- **остеопороз** (при тяжелом течении синдрома мальабсорбции) — симптоматика и диагностика описана в гл. «**Остеопороз**».

Основной причиной развития дефицита кальция является нарушение его всасывания в кишечнике.

Нарушение обмена других электролитов, микроэлементов и водно-солевого обмена. В связи с нарушением всасывательной функции кишечника у больных хроническим энтеритом наблюдается тенденция к снижению содержания натрия и калия в плазме, а также уменьшению уровня в крови магния, фосфора, микроэлементов: марганца, меди, свинца, хрома, стронция, ванадия.

Определенные изменения претерпевает водно-солевой баланс, что обусловлено развитием вторичного **гиперальдостеронизма** как компенсаторно-приспособительной реакции организма в ответ на снижение **реабсорбции** натрия в кишечнике и потерю натрия и воды при диарее. Нарушение водно-солевого баланса проявляется слабостью, болями в мышцах, снижением мышечного тонуса, тошнотой, рвотой, экстрасистолической аритмией, снижением артериального давления.

Большое клиническое значение имеет *дефицит железа*, который обусловлен нарушением всасывания железа и имеет следующие проявления:

- железodefицитная **гипохромная** анемия;
- сухость кожи и слизистых оболочек;
- **дисфагия** вследствие **атрофических** изменений слизистой оболочки пищевода;
- изменения ногтей (ногти теряют свой естественный блеск, становятся ломкими, на поверхности ногтя появляется ложкообразное углубление — **койлонихия**);
- ломкость и выпадение волос;
- извращение вкуса и обоняния;
- **атрофические** изменения слизистой оболочки желудка, снижение секреторной функции желудка;
- снижение содержания железа в крови.

Нарушения обмена витаминов

Явления полигиповитаминоза различной степени выраженности имеют место практически у всех больных тяжелым и средней степени тяжести хроническим энтеритом.

Дефицит витамина С проявляется повышенной кровоточивостью десен, носовыми кровотечениями, появлением на коже геморрагической сыпи (при тяжелом дефиците витамина С) в связи с выраженной капиллярной проницаемостью.

Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты проявляется картиной **В₁₂ (фолиево)-дефицитной** анемии, характерными симптомами которой являются:

- **гиперхромная макроцитарная** анемия;
- появление в лейкоцитарной формуле гиперсегментированных **нейтрофилов**;
- **атрофический** гастрит и отсутствие свободной соляной кислоты в желудочном соке;

- поражение нервной системы в виде **фуникулярного** миелоза.

Дефицит витамина РР (никотиновой кислоты) характеризуется пигментацией кожи открытых участков тела, дерматитом, расстройством вкуса, ощущением пощипывания и покраснением языка со сглаживанием его сосочков (полированный «малиновый» язык); при тяжелом дефиците витамина РР возможно развитие деменции (при длительном дефиците) и усиление диареи.

Дефицит витамина А проявляется сухостью кожи, ухудшением вечернего и ночного зрения («куриная **слепота**»).

Дефицит витамина В₁ характеризуется ощущением жжения и покалывания в ногах, «ползанием мурашек», слабостью в ногах, снижением сухожильных рефлексов (синдром **полинейропатии**).

При дефиците витамина **В₂** развиваются **ангулярный** стоматит («заеды» в углах рта), **хейлит** (воспаление красной каймы губ), дерматит в области крыльев носа, **носогубных** складок.

Дефицит жирорастворимого витамина К приводит к снижению синтеза протромбина и явлениям кровоточивости.

При дефиците витамина **Д** нарушается всасывание кальция в кишечнике, что приводит к **гипокальциемии**.

Нарушение функции эндокринных желез

Эндокринные изменения разной степени выраженности наблюдаются у 35-40% больных хроническим энтеритом, преимущественно при **среднетяжелой** и тяжелой формах заболевания. Как правило, наблюдаются **клинико-лабораторные** или только лабораторные признаки поражения нескольких эндокринных желез, реже — какой-либо одной железы.

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность проявляется слабостью, потерей аппетита, жаждой, частым мочеиспусканием, нарастающей кахексией, артериальной **гипотензией**, выраженной бледностью кожи, атрофией половых органов, резким снижением их функции.

Гипофункция щитовидной железы проявляется отечностью лица, зябкостью, сухостью кожи, снижением памяти, запорами, охриплостью голоса, **брадикардией**, выпадением волос, снижением содержания в крови тироксина, **трийодтиронина**.

При *гипофункции коры надпочечников* появляется пигментация кожи, снижается масса тела, развиваются артериальная **гипотензия**, гипогликемия, **гипонатриемия**, **гипохлоремия**, в крови снижается уровень **кортизола**.

Характерным является развитие *гипофункции половых желез*.

Поражение эндокринных желез способствует усугублению анемии у больных хроническим энтеритом.

Симптоматика эндокринных заболеваний подробно изложена в соответствующем разделе данного руководства.

Поражение других органов пищеварения

При длительном и тяжелом хроническом энтерите наступают поражения других органов системы пищеварения — хронический гастрит, реактивный гепатит, хронический панкреатит, усугубляющие течение хронического энтерита. Симптоматика и диагностика указанных заболеваний изложена в соответствующих главах.

Степени тяжести клинического течения

В зависимости от выраженности местного и общего **энтерального** синдромов различают три степени тяжести хронического энтерита.

Легкая форма (I степень) характеризуется преобладанием местных кишечных симптомов, повышенной утомляемостью и небольшой потерей массы тела (до 5 кг).

При *средней тяжести болезни (II степень)* отмечается более выраженная потеря массы в условиях полноценного питания (до 10 кг), общие расстройства становятся более выраженными (трофические нарушения, электролитные сдвиги), хотя и не доминируют в клинической картине.

Для *тяжелой формы (III степень)* свойственны прогрессирующее снижение массы тела, дистрофические изменения кожи, ногтей, волос, симптомы гиповитаминоза, боль в икроножных мышцах, костях, **гипопротейнемия**, анемия, **гипотензия**, отеки, нарушение менструального цикла у женщин, половая слабость у мужчин.

Легкие формы хронического энтерита характеризуются латентным монотонным течением, **среднетяжелым** и тяжелым формам присуще рецидивирующее и непрерывно рецидивирующее течение. Латентное течение встречается при вторичных формах хронического энтерита, развившегося в связи с другими хроническими заболеваниями органов пищеварения. Монотонное течение характеризуется скудностью, эпизодичностью появления **энтеральной** симптоматики без тенденции к усилению. Рецидивирующее течение протекает с четким чередованием периодов обострения и **ремиссии**, яркими клиническими проявлениями заболевания в период обострения, частотой последних не более 3 раз в год. Непрерывно рецидивирующее течение отличается от рецидивирующего непродолжительностью светлых промежутков (в среднем от 2 до 4 недель) между периодами улучшения и ухудшения, отсутствием полной ликвидации клинических симптомов заболевания.

Лабораторные и инструментальные данные

1. Общий анализ крови: довольно часто выявляются **железодефицитная гипохромная**, **V_{12} -дефицитная** гиперхромная или полифакторная анемия.
2. Общий анализ мочи: без существенных изменений. При развитии **гипоталамо-гипофизарной** недостаточности и синдроме не-

сахарного диабета снижается плотность мочи. При тяжелом течении хронического энтерита возможна небольшая **протеинурия**, микрогематурия; при гнилостной диспепсии кишечника — повышено выделение **индикана**.

3. БАК: снижение содержания в крови общего белка, альбумина, кальция, натрия, железа; нередко — гипогликемия; при развитии реактивного гепатита повышение содержания билирубина, **аланиновой аминотрансферазы**, холестерина.
4. Содержание гормонов в крови: при гипотиреозе — снижение содержания тироксина, **трийодтиронина**; при **гипокортицизме** — снижение уровня **кортизола**; при **гипоталамо-гипофизарной недостаточности** — снижение содержания **соматотропина**, **гонадотропинов**, **тиреотропина**, **кортикотропина**; при гипофункции половых желез — снижение содержания в крови половых гормонов.
5. **Копрологический анализ**: для хронического энтерита характерны следующие изменения кала (**копроцитограммы**):
 - полифекалия (количество кала увеличено до 300 г и более за сутки);
 - цвет кала соломенно-желтый или зеленовато-желтый;
 - встречаются кусочки непереваренной пищи;
 - слизь (в небольшом количестве);
 - **стеаторея** (в большом количестве определяются жирные кислоты и мыла — кишечный тип **стеатореи**);
 - **креаторея** (в кале определяются непереваренные мышечные волокна);
 - **амилорея** (непереваренный крахмал);
 - пузырьки газа, пенистый кал при бродильной диспепсии;
 - кислая реакция кала (рН ниже 5.5) указывает на нарушение переваривания углеводов;
 - увеличение выделения с калом **энтерокиназы** и щелочной **фосфатазы**.

Бактериологическое исследование кала выявляет **дисбактериоз** (см. гл. «Дисбактериоз кишечника»).

6. Исследование функциональной способности кишечника:

6.1. Исследование всасывательной функции кишечника.

Всасывательная способность кишечника оценивается по скорости и количеству появления в крови, слюне, моче и кале различных веществ, принятых внутрь или введенных в **12-перстную** кишку через зонд. Наиболее часто применяют пробу с **Д-ксилозой**. **Д-ксилозу** принимают внутрь в количестве 5 г, затем определяют ее выделение с мочой в течение 5 ч. При хроническом энтерите экскреция **Д-ксилозы** с мочой снижена (в норме выделяется 30% от всей **Д-ксилозы**, принятой внутрь).

Для исключения влияния почек на результаты пробы целесообразно проводить определение уровня **Д-ксилозы** в крови через 60 и 120 минут после приема 25 г Д-ксилозы внутрь. В норме содержание Д-ксилозы в крови через 60 минут составляет 0.15 ± 0.03 г/л, через 120 минут — 0.11 ± 0.02 г/л.

При хроническом энтерите эти показатели снижены.

Проба с **Д-ксилозой** позволяет оценить функциональную способность преимущественно проксимального отдела тонкой кишки.

Проба с лактозой применяется для диагностики нарушения расщепления и всасывания лактозы. В норме после приема внутрь 50 г лактозы происходит повышение уровня глюкозы в крови не менее чем на 20% по сравнению с ее исходной величиной. Глюкоза образуется после расщепления лактозы **лактазой**. При хроническом энтерите нарушается расщепление и всасывание лактозы, и повышение уровня глюкозы происходит на величину меньше 20% по сравнению с исходным уровнем.

Проба с калия йодидом — простая ориентировочная проба для суждения о состоянии всасывательной функции кишечника, в частности, всасывания солей.

Больной принимает внутрь 0.25 г калия **йодида**, затем определяют время появления йода в слюне по реакции с 10% раствором крахмала (при появлении йода слюна окрашивается в синий цвет при добавлении крахмала). В норме йод появляется в слюне не позже 6-12 мин, при хроническом энтерите и нарушении всасывательной функции тонкой кишки это время увеличивается.

Проба с кальция хлоридом. Больной принимает внутрь 20 мл 5% раствора кальция хлорида, затем через 2 ч определяется содержание кальция в крови. При нормальной всасывательной функции уровень кальция в крови увеличивается, при хроническом энтерите практически не изменяется.

Проба с нагрузкой альбумином, меченым ^{131}I . Проба позволяет оценить всасывание белков в тонком кишечнике. При нарушении всасывания в тонкой кишке наблюдаются плоская кривая радиоактивности крови, уменьшение выделения ^{131}I с мочой и увеличение экскреции с калом.

Проба ван де Камера применяется для изучения всасывания жиров. Больному назначается диета, содержащая 50-100 г жиров, затем определяют содержание жира в суточном кале. У здоровых людей потеря жира с калом за сутки не превышает 5-7 г. При нарушении всасывания жиров количество выделяемого с калом за сутки жира может составить 10 г и более.

Проба с нагрузкой мечеными ^{131}I липидами. Больной принимает внутрь подсолнечное масло или **триолеатглицерин**, меченые ^{131}I ; затем определяется радиоактивность крови, мочи, кала. При нарушении всасывания **липидов** в кишечнике уменьшается радиоактивность крови и мочи, но увеличивается радиоактивность кала.

Водородный тест. Суть теста заключается в определении водорода в выдыхаемом воздухе. Водород образуется в норме в толстой

кишке в результате жизнедеятельности флоры, всасывается в кровь и выделяется легкими. Если расщепление и всасывание **дисахаридов** (лактозы, **лактолозы**) в тонкой кишке нарушены, они поступают в толстый **кишечник**, расщепляются бактериями, образуется большое количество водорода и, следовательно, количество его в выдыхаемом воздухе резко увеличивается.

6.2. Исследование выделительной функции тонкого кишечника.

Изучение выделительной функции кишечника очень важно, прежде всего при экссудативной **гипопротеинемической энтеропатии**. Наиболее простым тестом, позволяющим определить выделение белка, является *проба Трибуле*. Она заключается в том, что к 6 мл 10% эмульсии кала добавляется столько же насыщенного раствора сулемы. При повышенном выделении белка наблюдается просветление раствора выше осадка после взбалтывания раствора и отстаивания его при комнатной температуре.

Более точными методами определения выделительной функции кишечника является **электрофореграмма кала** для определения растворимого белка, а также **радионуклидный метод** (введение внутривенно альбумина человеческой сыворотки, меченого ^{131}I , с последующим определением радиоактивности плазмы крови, кишечного сока и кала).

6.3. Исследование двигательной функции кишечника.

Для изучения двигательной функции кишечника применяются **радиотелеметрический метод** (с использованием радионуклидов и **эндорадиозонда**); **введение в кишечник радиоактивных веществ**, которые не всасываются в кишечнике, — бенгальского розового, меченого ^{131}I и др. с последующим изучением продвижения их по кишечнику.

Доступным методом оценки моторной активности кишечника является определение пассажа **рентгеноконтрастного** вещества бария сульфата. В норме барий заполняет тощую кишку через 25-30 минут, подвздошную кишку — через 3-4 ч, заполняет всю толстую кишку через 34 ч, полное опорожнение толстой кишки происходит через 48-72 ч.

При хроническом энтерите моторная функция тонкого кишечника обычно усилена.

6.4. Исследование пищеварительной функции тонкого кишечника.

Для исследования пищеварительной функции тонкой кишки определяют **активность энтерокиназы и щелочной фосфатазы** в кишечном соке, кале и слизистой оболочке тонкой кишки. В норме содержание энтерокиназы в дуоденальном содержимом составляет 48-225 ЕД/мл, щелочной фосфатазы — 10-45 ЕД/мл. При хроническом энтерите эти величины значительно снижены.

О пристеночном пищеварении судят на основании определения кишечных пищеварительных ферментов в смывах с **биоптата** слизистой оболочки тонкой кишки после удаления с поверхности кишечного сока и последовательной десорбции биоптата.

Пристеночное пищеварение при хроническом энтерите нарушено.

7. Рентгенологическое исследование: при рентгеноскопии тонкого кишечника определяются характерные для хронического энтерита признаки:

- рельеф слизистой оболочки неравномерно утолщен, деформирован, складки сглажены;
- скопление жидкости и газа вследствие нарушения всасывательной функции (при тяжелой форме **энтерита**);
- усиление моторики тонкой кишки (при тяжелой степени энтерита возможно снижение моторики тонкого кишечника).

8. Эндоскопическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки: **12-перстную** кишку можно осмотреть с помощью **фиброгастродуоденоскопа**, осмотр остальных отделов тонкой кишки — с помощью **интестинального** фиброскопа. Гибкий **интестинальный** эндоскоп позволяет осмотреть как проксимальный, так и **дистальный** отделы тонкой кишки. Однако исследование технически достаточно сложно и в определенной мере обременительно для больного.

При хроническом энтерите (особенно в периоде обострения) слизистая оболочка тонкой кишки **очагово-** или диффузно **гиперемирована**, отечна, сосуды инъецированы, складки широкие, утолщенные, иногда деформированные. При длительно протекающем хроническом энтерите слизистая оболочка бледна, **атрофична**, складки ее истончены, сглажены.

В сомнительных случаях для подтверждения диагноза хронического энтерита и исключения других заболеваний тонкой кишки производят *биопсию слизистой оболочки*. Для хронического энтерита характерны воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, явления атрофии различной степени выраженности.

Дифференциальный диагноз

Дифференциация форм хронического энтерита в зависимости от локализации поражения тонкой кишки

Представляет большой клинический интерес определение локализации преимущественного поражения тощей или подвздошной кишки при хроническом энтерите (табл. 19, А. В. **Фролькис**, 1996, с изменениями).

Табл. 19. Дифференциация форм хронического энтерита в зависимости от локализации поражения тонкой кишки

Признаки	Преимущественное поражение тощей кишки (вюнит)	Преимущественное поражение подвздошной кишки (илеит)
Частота стула в сутки	1-3 раза	6-8 раз
Вид кала	Кашицеобразный, глинистый	Водянистый, пенистый
Полифекалия	Характерна	Малохарактерна
Стеаторея	Характерна	Менее характерна
Повышенное выделение желчных кислот с калом	Не характерно	Характерно
Тест с холестирамином (увеличение выделения желчных кислот с калом после приема холестирамина)	Отрицательный	Положительный
Функциональный демпинг-синдром	Встречается	Не характерен
Недостаточность илеоцекального сфинктера	Не характерна	Встречается часто
Оксалатурия*	Встречается не часто	Характерна
Уролитиаз	Не характерен	Встречается

Примечание.* Оксалатурия при хроническом энтерите обусловлена нарушением всасывания жиров в кишечнике. Всасывание жирных кислот происходит в терминальном отделе подвздошной кишки. При нарушении всасывания жиров в **просвете кишечника происходит связывание **кальция** с жирными кислотами, в то время как в норме кальций связывается с **оксалатами**, ограничивая их всасывание. **Это** приводит к тому, что не связанные с кальцием **оксалаты** в большом количестве поступают в толстый кишечник, где полностью всасываются и затем выделяются через почки, вызывая развитие **оксалатурии**.

Дифференциация хронического энтерита и хронического неязвенного колита

Различия между хроническим энтеритом и хроническим колитом представлены в табл. 20.

Дифференциальная диагностика хронического энтерита и туберкулеза кишечника

Туберкулез кишечника можно диагностировать на основании следующих признаков:

- наличие в анамнезе указаний на перенесенный туберкулезный процесс;
- преимущественное поражение илеоцекального отдела (**илео-тифлит**);
- характерные **пальпаторные** изменения терминального отрезка подвздошной и слепой кишок — болезненность, уплотнение, бугристость и плохая подвижность этих отделов кишечника;
- длительное повышение температуры тела, сопровождающееся потливостью, особенно ночью;

Табл. 20. Дифференциация хронического энтерита и хронического неязвенного колита

Признаки	Хронический энтерит	Хронический неязвенный колит
Частота стула при диарее	До 6-8 раз в сутки	10-15 раз в сутки
Частота запоров	У 20% больных и реже	У 50% больных
Объем каловых масс	Полифекалия (больше 300 г за сутки)	Не увеличен или незначительно увеличен
Стеаторея («жирный» кал)	Характерна	Отсутствует
Видимые остатки непереваренной пищи в кале	Характерно	Не характерно
Слизь на поверхности кала	Небольшое количество	В большом количестве
Кровь в кале	Отсутствует	Бывает часто
Локализация боли в животе	Преимущественно в околопупочной области	В подвздошных областях и боковых отделах живота
Тенезмы	Отсутствуют	Характерны
Чувство неполного опорожнения кишечника	Не характерно	Характерно
Похудание	У большинства больных, значительное	У $\frac{1}{3}$ больных, незначительное
Трофические расстройства (выпадение волос, ломкость ногтей и др.)	Характерны	Не характерны
Болезненность в точке Порреса	Характерна	Не характерна
Спазм, урчание, болезненность терминального отрезка подвздошной кишки	Характерны	Не характерны
Анемия	Характерна	Не характерна
Гипопротеинемия с отеками	Характерна для тяжелого течения энтерита	Не характерна
Пальпаторная болезненность толстой кишки	Не характерна	Характерна
Шум глоска в слепой кишке при пальпации	Характерна	Встречается при тифлите
Копрограмма	Непереваренная клетчатка, крахмал, мышечные волокна	Слизь, лейкоциты, клетки кишечного эпителия, иногда эритроциты
Нарушения всасывательной функции тонкой кишки	Характерны	Отсутствуют
Колоноскопия	Изменения не характерны	Характерные воспалительные изменения в толстой кишке

- **пальпаторная** болезненность в проекции корня брыжейки и увеличение **мезентериальных лимфоузлов**, определяемых слева выше пупка и в правой подвздошной области;
- положительные туберкулиновые пробы;

- положительная реакция на скрытую кровь в кале и определение **микобактерий** в кале;
- обнаружение при рентгенологическом исследовании **обызвещенных мезентериальных** лимфоузлов;
- обнаружение в области заднего прохода туберкулезных язв, не имеющих тенденции к заживлению;
- выявление при рентгенологическом исследовании кишечных изъязвлений слизистой оболочки, Рубцовых стенозов, иногда дефектов наполнения слепой кишки, узкого изъязвленного терминального отдела подвздошной кишки, патологическое укорочение в области слепой и восходящей кишки;
- обнаружение при колоноскопии язв овальной или округлой формы, псевдополипов;
- выявление в **биоптатах** слизистой оболочки кишечника микобактерий туберкулеза и **эпителиодных** гранул с гигантскими клетками **Пирогова-Лангханса**;
- обнаружение при УЗИ увеличенных мезентериальных лимфоузлов, а также симптома пораженного полого органа — ультразвукового изображения овальной или округлой формы с **анэхогенной** периферией и **эхогенным** центром; периферическая часть отражает патологически измененную стенку кишки, эхогенный центр — содержимое и складки слизистой оболочки.

Дифференциальная диагностика хронического энтерита и амилоидоза кишечника

Для амилоидоза кишечника характерны следующие признаки:

- наличие симптомов основного заболевания, вызывающего развитие амилоидоза (туберкулез, **бронхоэктатическая** болезнь, ревматоидный артрит, периодическая болезнь и др.).
- упорные, нередко **профузные** поносы, не поддающиеся активному лечению **диетой**, антибактериальными, вяжущими, адсорбирующими средствами;
- вовлечение в патологический процесс других органов — печени, селезенки, почек, поджелудочной железы, сердца;
- повышенное содержание в крови α_2 - и у-глобулинов;
- значительное увеличение СОЭ;
- положительная проба **Бенгольда** (поглощение более 60% введенной в вену краски конго красный);
- выявление амилоида в биоптатах десны, тошей, **12-перстной** и прямой кишки.

Подробнее см. в гл. «**Амилоидоз кишечника**».

Дифференциальная диагностика хронического энтерита и илеита при болезни Крона

Для **илеита** при болезни Крона характерны следующие признаки:

- системные проявления (узловатая эритема, поражение глаз в виде **эписклерита**, **увеита**, кератита, **ирита**; полиартрит с поражением крупных суставов; поражение почек);
- **афтозные** язвы слизистой оболочки полости рта и языка;
- **коликообразные** боли в правой половине живота, локальная **пальпаторная** болезненность и прощупывание опухолевидного образования в правой **подвздошной** области;
- кашицеобразный, жидкий или водянистый стул;
- отсутствие полифекалии и **стеатореи** (в отличие от хронического энтерита);
- при рентгенологическом исследовании тонкой кишки (барий целесообразно вводить через зонд за связку Трейца) выявляются стриктуры, свищи, псевдодивертикулы, язвы слизистой оболочки различных размеров, сужение (симптом «шнура»), укорочение измененных отрезков кишки;
- при лапароскопии терминальный отрезок подвздошной кишки выглядит **гиперемированным**, разрыхленным, брыжейка и лимфатические узлы уплотнены, имеют красноватый оттенок.

Подробнее см. в гл. «Болезнь Крона».

Дифференциальная диагностика хронического энтерита и недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы

В ряде случаев возникает необходимость дифференцировать **энтеральную** и панкреатическую недостаточность (табл. 21).

Дифференциальная диагностика хронического энтерита и ферментных энтеропатий

Наиболее часто приходится дифференцировать хронический энтерит с **глутеновой** и **дисахаридазной энтеропатией**.

В дифференциальной диагностике с глутеновой энтеропатией основное значение придается улучшению состояния и исчезновению диареи после применения **аглутеновой** диеты, выявлению в крови циркулирующих антител к **глутену**, положительной пробе с нагрузкой **глиадином** (быстрое повышение в крови уровня глутамина после **перорального** применения 350 мг **глиадина** на 1 кг массы тела); длительному, начинающемуся с детства, анамнезу заболевания.

Табл. 21. Дифференциальная диагностика энтеральной и панкреатической недостаточности

Признаки	Хронический энтерит	Хронический панкреатит
Сильные боли в животе	Не характерны	Очень часто в периоде обострения
Локализация боли	Преимущественно в околопупочной и правой подвздошной области	Преимущественно в верхней половине живота
Опоясывающий характер боли	Не бывает	Наблюдается часто
Рвота	Не часто	Наблюдается часто
Данные пальпации живота	Болезненность в точке Поргеса , урчание при прощупывании терминального отрезка подвздошной кишки	Болезненность в проекции поджелудочной железы, прощупываемость поджелудочной железы при пальпации по Гротту
Желтуха	Не бывает	Развивается при псевдотуморозной форме, увеличении головки поджелудочной железы
Сахарный диабет	Не характерен	Встречается часто
Поджелудочная железа при УЗИ	Не изменена	Диффузные изменения, может быть увеличена, возможно, расширение Вирсунгова протока, иногда обнаруживаются камни
Гипопротеинемия	Встречается часто	Встречается не часто
Гипокальциемия	Встречается часто	Встречается не часто
Анемия	Характерна	Не характерна
Активность ферментов в биоптате тонкой кишки	Резко снижена	Нормальная
Всасывательная способность тонкой кишки	Снижена	Нормальная

В диагностике дисахаридазной энтеропатии основное значение придается указанию на непереносимость молока, сахарозы и уменьшение или исчезновение энтеральной симптоматики (поносов, метеоризма) после исключения из рациона молока и содержащих молоко и сахарозу продуктов.

Подробнее см. в гл. «Энзимдефицитные энтеропатии».

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ.
3. Бактериологический анализ кала.
4. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, кальция, калия, натрия, глюкозы, билирубина, **аминотрансфераз**, мочевины, креатинина, **холестерина**, триглицеридов.

5. Исследование всасывательной способности кишечника (проба с **Д-ксилозой**, тест с мечеными **липидами**, альбумином, водородный тест) выполняются в специализированных гастроэнтерологических отделениях.
6. Исследование в дуоденальном содержимом **энтерокиназы**, щелочной **фосфатазы**, **трипсина**, **α -амилазы**.
7. Рентгеноскопия желудка и кишечника.
8. ФЭГДС.
9. УЗИ органов брюшной полости.
10. Биопсия тощей кишки.
11. Определение в крови титров антител к **иерсиниям**.

Примеры клинических диагнозов

1. Хронический энтерит (постинфекционный) с преимущественным поражением тощей кишки, легкая степень, фаза **обострения**, **еюнит** с выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки без атрофии и без нарушений всасывательной способности.
2. Хронический энтерит тотальный, тяжелая форма, фаза обострения, еюнит с субтотальной ворсинчатой атрофией, синдром **мальабсорбции**.

ЭНЗИМОДЕФИЦИТНЫЕ ЭНТЕРОПАТИИ

Энзимodefицитные энтеропатии — невоспалительные заболевания кишечника, обусловленные отсутствием, недостатком или нарушением структуры определенных кишечных ферментов, обеспечивающих процессы пищеварения.

Наиболее частыми **энзимodefицитными энтеропатиями** являются **глютеновая** и **дисахаридазodefицитная**.

ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

Глютеновая **энтеропатия** — заболевание кишечника, обусловленное непереносимостью одного из компонентов белка клейковины злаков — **глутена** вследствие врожденного дефицита расщепляющего его фермента.

Этиология

Причиной развития **глютеновой** энтеропатии являются врожденный дефицит или пониженная продукция тонкой кишкой фермента, расщепляющего **глютен**. **Глютен** содержится в злаках — пшенице, ржи, ячмене, овсе.

Непереносимость глутена передается по наследству и встречается у 0.03% в популяции. У 80% больных обнаруживаются антигены **гистосовместимости HLA-B8** и **HLA-DW3**, которые передаются по рецессивному типу.

Патогенез

Развитие глютеновой энтеропатии обусловлено следующими патогенетическими механизмами.

Накопление токсических веществ, повреждающих слизистую оболочку тонкой кишки

В связи с дефицитом специфических ферментов, в частности **аминопептидаз**, в кишечнике не происходит полного расщепления глутена, в состав которого входит **L-глиадин**, являющийся токсическим веществом. Продукты недостаточного расщепления глутена, низкомолекулярные кислые **полипептидазы** и, прежде всего, **L-глиадин** оказывают токсическое повреждающее влияние на тонкий кишечник. Механизм этого действия окончательно не изучен.

Развитие иммунологических реакций на пищевой глютен

В ответ на поступление в просвет кишки глутена вырабатываются **антиглютеновые** антитела, в продукции которых участвует и сам тонкий кишечник. Глютен связывается со специфическими рецепторами **энтероцитов** и взаимодействует с межэпителиальными

ми лимфоцитами и лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Образовавшиеся антитела взаимодействуют с **глютен**ом, развивается иммунологическая реакция с повреждением слизистой оболочки кишечника. Кроме того, сенсибилизированные Т-лимфоциты вырабатывают **лимфокины** в ответ на воздействие **глутена**, которые усугубляют повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника.

В результате влияния вышеуказанных патогенетических факторов происходит повреждение **энтероцитов**, развивается атрофия слизистой оболочки тонкой кишки с исчезновением ворсинок и гиперплазией крипт. Наблюдается также выраженная инфильтрация поверхностного и ямочного эпителия лимфоцитами, а собственной пластинки — лимфоцитами и **плазмócитами**. Атрофия слизистой оболочки приводит к развитию тяжелого синдрома **мальабсорбции**.

Клиническая картина

Заболевание начинает проявляться в младенческом возрасте, когда в рацион включаются продукты, изготовленные из пшеницы, ржи, ячменя, овса (например, манная, овсяная каша и др.). Далее при отсутствии лечения симптомы **глютеновой энтеропатии** усиливаются в периоде детства, а в юности уменьшаются, но в возрасте 30–40 лет снова возобновляются. У многих пациентов симптомы заболевания могут быть выражены очень незначительно, поэтому заболевание в детском и юношеском возрасте не распознается, и диагноз впервые ставится только в среднем или пожилом возрасте.

Наиболее характерными клиническими проявлениями глютеновой энтеропатии являются следующие.

1. *Диарея*. Наиболее частый симптом глютеновой энтеропатии, особенно при тяжелом течении заболевания. При значительном поражении кишечника наблюдается частый (до 10 и более раз в сутки) и обильный стул — водянистый или полуоформленный, светло-коричневый. Довольно часто кал пенистый или **мазевидный** (содержит большое количество непереваренного жира) со зловонным запахом.
2. *Метеоризм*. Часто наблюдается при глютеновой энтеропатии и проявляется ощущениями вздутия, **распирания** в животе, затруднением дыхания. Метеоризм сопровождается **отхождением** большого количества зловонных газов. У многих больных метеоризм не уменьшается даже после дефекации.

Симптомы, обусловленные развитием синдрома мальабсорбции

1. *Похудание*. Потеря массы тела тем более выражена, чем обширнее и тяжелее поражение тонкой кишки и выраженность атрофии слизистой оболочки. Мышцы больных **атрофичны**, мышечная сила снижена значительно. Кожа сухая, **тургор** и

эластичность ее резко снижены. Пальцы напоминают «барабанные палочки», ногти — «часовые стекла». Падение массы тела сопровождается выраженной слабостью, быстрой утомляемостью.

2. *Задержка роста и физического развития у детей.* При развитии клинической симптоматики в раннем детском возрасте наблюдается выраженное отставание детей в росте, физическом и половом развитии.
3. *Нарушение белкового обмена.* Нарушение расщепления и всасывания белков в кишечнике приводит к значительным нарушениям белкового обмена, что проявляется похуданием, атрофией мышц, снижением содержания в крови общего белка и альбумина. При выраженной **гипопротеинемии** возможно появление **гипопротеинемических** отеков, иногда значительно выраженных.
4. *Нарушение липидного обмена.* Нарушение всасывания жиров приводит к снижению содержания в крови холестерина, **триглицеридов, липопротеинов** и проявляется похуданием, исчезновением подкожно-жировой клетчатки, появлением **стеатореи**.
5. *Нарушение углеводного обмена.* Нарушение расщепления и всасывания углеводов проявляется тенденцией к снижению содержания глюкозы в крови; иногда гипогликемия имеет клинические проявления: потливость, сердцебиение, головную боль, чувство голода.
6. *Нарушение обмена кальция.* Расстройство всасывания кальция в тонком кишечнике, сопровождающееся одновременно и нарушением всасывания витамина D, приводит к значительным нарушениям обмена кальция и **костно-суставной** системы. У больных снижается содержание кальция в крови, нарушается его поступление в костную ткань, развивается **остеопороз** (его развитию способствует гиперфункция **паращитовидных** желез в ответ на **гипокальциемию**). Клинически эти изменения проявляются болями в костях, особенно в поясничном отделе позвоночника, грудной клетке, костях таза, возможны патологические (т.е. возникающие без травмы) переломы костей. При выраженной **гипокальциемии** возможно появление судорог, чему способствует наблюдающийся нередко дефицит магния.
7. *Анемия.* Развитие анемии обусловлено нарушением всасывания железа в кишечнике, снижением его содержания в крови (**железодефицитная** анемия). Наряду с этим нарушается всасывание витамина **В₁₂**, что проявляется клиникой **В₁₂-дефицитной** анемии. Основные **проявления** **железодефицитной** и **В₁₂-дефицитной** анемии описаны в главах «Хронический энтерит» и «Анемии». Возможно развитие полифакторной

анемии, обусловленной одновременным дефицитом витамина **B₁₂** и железа.

8. *Нарушение функции эндокринных желез.* Эндокринные дисфункции развиваются при тяжелом течении **глутеновой энтеропатии** и резко выраженном синдроме **мальабсорбции**. Недостаточность коры надпочечников проявляется выраженной слабостью, пигментацией кожи и слизистой оболочки (кожа приобретает серовато-коричневый, светло-коричневый или бронзовый оттенок), артериальной **гипотензией** и головокружением, снижением содержания в крови натрия, хлора, **кортизола**.

Нарушения функции половых желез проявляются у мужчин снижением потенции, уменьшением выраженности вторичных половых признаков, атрофией яичек; у женщин — гипо- или аменореей.

Возможно развитие гипотиреоза в связи с нарушением всасывания в кишечнике йода. Недостаточная функция щитовидной железы проявляется пастозностью лица, увеличением массы тела, зябкостью, **брадикардией**, запорами, охриплостью голоса, сонливостью, снижением памяти, выпадением волос, сухостью кожи, снижением содержания в крови Т₃, **T₄**. В редких случаях возможно развитие аутоиммунного сахарного диабета.

9. *Полигиповитаминоз.* **Нарушение** всасывания витаминов приводит к развитию симптомов гиповитаминоза. Недостаток витамина А проявляется сухостью кожи, снижением остроты зрения (особенно в сумерках); недостаток витамина **B₁₂** — **макроцитарной** анемией; витамина С — повышенной кровоточивостью, кожными **геморрагиями**, кровоточивостью десен, выраженной общей слабостью. Дефицит витамина **B₁** приводит к развитию периферической полинейропатии (снижению сухожильных рефлексов, чувствительности в **дистальных** отделах конечностей), ощущению парестезии, онемению ног). Поражение нервной системы усугубляется дефицитом витаминов **B₆**, Вп, **B₂**, РР. При недостатке витамина **B₂** развивается **ангулярный** стоматит, витамина К — **гипопротромбинемия**.
10. *Поражение других органов системы пищеварения.* При осмотре полости рта отмечается глоссит (язык малиново-красный, потрескавшийся, сосочки сглажены), губы сухие, потрескавшиеся. Живот вздут, увеличен в объеме (за счет метеоризма), при развитии тяжелой **гипопротеинемии** возможно появление асцита. У некоторых больных увеличивается печень (признак нечастый), при УЗИ определяются ее диффузные изменения.
11. *Поражение миокарда.* У больных глутеновой **энтеропатией** развивается **миокардиодистрофия**, которая характеризуется появлением одышки и сердцебиений, особенно при

физической нагрузке, небольшим расширением левой границы сердца, глухостью сердечных тонов, снижением зубца Т на ЭКГ.

Клинические формы глютенной энтеропатии

В зависимости от особенностей клинического течения различают:

- *типичную форму* — характеризуется типичной симптоматикой и развитием болезни в раннем детском возрасте;
- *стертую форму* — характеризуется преобладанием в клинической картине **внекишечных** проявлений (анемии, **остеопороза** и др.).
- *латентную форму* — характеризуется малой выраженностью клинических проявлений, субклиническим течением и впервые проявляется у взрослых или даже в пожилом возрасте.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: **гипохромная** железодефицитная или **В₁₂-дефицитная макроцитарная гиперхромная** анемия.
2. БАК: снижение содержания в крови общего белка и альбумина, протромбина, железа, натрия, хлоридов, глюкозы, кальция, магния, возможно небольшое увеличение содержания билирубина.
3. **ОАМ**: без существенных изменений, в тяжелых случаях — альбуминурия, микрогематурия.
4. **Копрологический** анализ: характерна полифекалия. Кал водянистый, полуоформленный, желтовато-коричневый или сероватого цвета, жирного вида (блестящий). При микроскопическом исследовании определяется большое количество жира (**стеаторея**). За сутки выделяется значительно больше 7 г жира (в норме суточное выделение жира с калом не превышает 2-7 г). При ограниченном поражении проксимального отдела тонкого кишечника стеаторея выражена незначительно или даже отсутствует.
5. Исследование всасывательной функции тонкого кишечника: применяют пробы с **Д-ксилозой**, глюкозой (после **пероральной** нагрузки глюкозой определяется плоская гликемическая кривая), лактозой (после **перорального** применения лактозы констатируется увеличение концентрации выдыхаемого водорода). Пробы указывают на снижение всасывательной функции кишечника. Более подробно см. в гл. «Хронический энтерит».
6. Иммунологический анализ крови: наиболее характерно появление в крови антител к **глютену**, которые выявляют экспресс-методом, нанося на среды пшеничного зерна сыворотку крови больного. Циркулирующие в крови антитела

можно обнаружить также непрямой реакцией флюоресценции. Характерно также обнаружение **аутоантител** к ретикулину и **эпителиоцитам** тонкой кишки. Возможно снижение содержания в крови иммуноглобулина А.

7. Гормональное исследование крови. В крови снижено содержание **Т₃**, **Т₄**, **кортизола**, тестостерона, **эстрадиола**. Указанные изменения наблюдаются при развитии гипопункции соответствующих эндокринных желез.
8. Рентгенологическое исследование **желудочнокишечного** тракта. Обнаруживается расширение петель тонкой кишки, исчезновение ее **складок**, изменение рельефа слизистой оболочки кишечника. Иногда в проксимальном отделе тонкой кишки наблюдается избыточное количество жидкости (в связи с нарушением всасывательной способности кишечника), что приводит к разведению контрастного вещества и вследствие этого в **дистальных** отделах тонкого кишечника рисунок слизистой оболочки кажется нечетким.
9. Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки. **Биоптат** наиболее целесообразно брать из дуоденального соединения возле связки **Трейтца** (Л. П. Мягкова, 1996). В этом месте кишка фиксирована и поэтому **биоптаты** здесь взять легче. Характерными признаками **глютеновой энтеропатии** являются:
 - увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке кишки;
 - увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (более 40 на 100 **эпителиоцитов** кишечных ворсинок);
 - атрофия ворсинок;
 - инфильтрация поверхностного и ямочного эпителия лимфоцитами, а собственной пластинки — лимфоцитами и **плазмощитками**.

Диагностические критерии

1. Появление диареи, синдрома **мальабсорбции** в раннем детском возрасте, отставание в росте и физическом развитии в детстве и юношестве.
2. Типичные результаты исследования **биоптатов** слизистой оболочки **12-перстной** кишки или тощей кишки (см. выше).
3. Выявление в крови циркулирующих антител к **глютену**, а также аутоантител к ретикулину и эпителиоцитам тонкой кишки.
4. Отчетливое клиническое и морфологическое (по результатам повторной биопсии) улучшение после исключения из диеты **глютена** (изделий из пшеницы, ячменя, ржи, овса).
5. Положительные результаты нагрузки с **глиадином** (быстрое повышение уровня **глутамина** в крови после приема внутрь 350 мг **глиадина** на 1 кг массы тела).

6. Обострения заболевания в связи с употреблением продуктов, содержащих **глютен**.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрограмма**.
3. Бактериологическое исследование кала.
4. БАК: определение содержания в крови общего белка, белковых фракций, железа, холестерина, **триглицеридов**, кальция, натрия, глюкозы, билирубина, **аминотрансфераз**, мочевины, **креатинина**.
5. Иммунологический анализ крови: содержание и функциональная способность **Т-лимфоцитов**, субпопуляции **Т-лимфоцитов**, содержание **В-лимфоцитов**, иммуноглобулинов, определение антител к **глютену**, ретикулину и **эпителиоцитам** тонкой кишки.
6. УЗИ печени, **желчевыводящих** путей, поджелудочной железы.
7. ФЭГДС и прицельная биопсия слизистой оболочки из **дистального** отдела **12-перстной** или тощей кишки.

ДИСАХАРИДАЗОДЕФИЦИТНЫЕ ЭНТЕРОПАТИИ

Дисахаридазодефицитные энтеропатии — поражение тонкого кишечника врожденного или приобретенного характера, обусловленное снижением активности или полным отсутствием одной или нескольких **дисахаридаз**.

Этиология и патогенез

В слизистой оболочке кишечника вырабатываются следующие ферменты — **дисахаридазы**:

- **изомальтаза** — расщепляет **изомальтозу**;
- термостабильная **мальтаза** II и III — расщепляет мальтозу;
- **инвертаза** — расщепляет сахарозу;
- **трегалаза** — расщепляет **трегалозу**;
- **лактаза** — расщепляет лактозу.

Указанные ферменты расщепляют **дисахариды** на моносахариды (в частности, инвертаза расщепляет сахарозу на фруктозу и глюкозу; мальтаза — мальтозу на две молекулы глюкозы; лактаза — лактозу на глюкозу и галактозу).

Наиболее часто встречается дефицит **лактазы**, что обуславливает непереносимость молока (в нем содержится лактоза), **инвертазы** (непереносимость сахара), **трегалазы** (непереносимость грибов).

В связи с дефицитом **дисахаридаз дисахариды** не расщепляются и под влиянием бактерий распадаются в кишечнике; при этом образуются углекислый газ, водород, органические кислоты. Эти вещества раздражают слизистую оболочку тонкого кишечника, вызывают развитие бродильной диспепсии.

Дефицит дисахаридаз может быть первичным, врожденным (наследуется по **аутосомно-рецессивному** типу) и вторичным (вследствие различных заболеваний **желудочнокишечного** тракта и приема определенных медикаментов — неомицина, прогестерона и др.). Такие заболевания как хронический энтерит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона могут вызывать развитие вторичной **дисахаридазной** недостаточности. Особенно часто наблюдается дефицит лактазы, к тому же активность этого фермента снижается с возрастом даже у здоровых людей.

Клиническая картина

Врожденная **дисахаридазодефицитная энтеропатия** развивается в раннем детском возрасте; приобретенная, вторичная — обычно позже. Клиническая картина первичной и вторичной **дисахаридазодефицитной энтеропатии** одинакова и имеет следующую симптоматику:

- появление вскоре после приема **дисахаридов** или содержащих их продуктов (молоко, сахар), ощущения переполненности, вздутия живота, урчания, переливания, диареи (обильные водянистые поносы);
- выделение большого количества газов, почти без запаха;
- появление жидкого пенистого стула с кислым запахом, цвет кала светло-желтый, реакция кала резко кислая, в нем содержатся частички непереваренной пищи;
- обнаружение в кале при микроскопическом исследовании большого количества зерен крахмала, клетчатки, кристаллов органических кислот;
- развитие при продолжающемся длительном приеме дисахаридов синдрома **мальабсорбции** (клиника его описана в гл. «Хронический энтерит»).

Диагностические критерии

1. Указания в анамнезе на непереносимость дисахаридов (обычно молока, сахара) и уменьшение или исчезновение симптомов энтеропатии после исключения этих дисахаридов и продуктов, их содержащих, из пищевого рациона.
2. Характерные результаты **копрологического** анализа: кислая реакция кала, наличие пузырьков газа (бродильная диспепсия), непереваренного крахмала, клетчатки, молочной кислоты.
3. Результаты нагрузочной пробы с **дисахаридами** (лактозой, сахарозой) указывают на отсутствие повышения уровня

глюкозы в крови после приема внутрь лактозы (при лактазной недостаточности) или сахарозы (при дефиците **инвертазы**) и увеличение уровня гликемии после приема моносахаридов (глюкозы, галактозы, фруктозы).

4. Положительный водородный тест — повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе вследствие бактериального расщепления **дисахаридов** в толстой кишке.
5. Резкое снижение активности или полное отсутствие **дисахаридаз** в **биоптатах** слизистой оболочки тонкой кишки.
6. Ускорение перистальтики кишечника и пассажа его содержимого после приема бария сульфата и 50 г определенного **дисахарида** (лактозы, сахарозы).

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Копрологический анализ.
3. Бактериологический анализ кала.
4. БАК: содержание белка и белковых фракций, **аминотрансфераз**, билирубина, кальция, натрия, холестерина.
5. Определение активности дисахаридаз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки.
6. Определение гликемической кривой после **пероральной** нагрузки определенными **дисахаридами**.
7. Рентгеноскопия кишечника с добавлением дисахаридов к взвеси бария.
8. УЗИ органов брюшной полости.

ЭКССУДАТИВНАЯ ГИПОПРОТЕИНЕМИЧЕСКАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

Экссудативная гипопропротеинемическая энтеропатия (идиопатическая гипопропротеинемия, кишечная лимфангиэктазия, болезнь Гордона) — заболевание кишечника, характеризующееся **телеангиэктазией** лимфатических сосудов слизистой оболочки тонкой кишки и значительной потерей белка через кишечник.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Возможна семейная предрасположенность к развитию болезни.

Патогенез заключается в усиленном белковом катаболизме и повышенной потере белков плазмы крови через **эктазированные** лимфатические сосуды кишечника.

Через кишечную стенку в просвет кишки происходит усиленная экссудация белка. В начальных стадиях болезни потеря белка с калом компенсируется усилением **белковообразовательной** функции печени, в дальнейшем компенсаторные возможности резко снижаются и появляется развернутая клиника белковой недостаточности.

Клиническая картина

Ранние стадии болезни могут протекать латентно. Выраженная клиническая картина характеризуется двумя группами симптомов: желудочно-кишечных проявлений и нарушений обмена веществ, в первую очередь белкового.

Желудочнокишечные проявления

У больных наблюдаются упорный понос, полифекалия, характерны **метеоризм**, тошнота, рвота. При пальпации живота определяется болезненность в околопупочной области, шум плеска при пальпации слепой кишки.

Нарушения белкового и других видов обмена

Самым характерным в выраженной стадии заболевания является синдром нарушений белкового обмена. Он проявляется выраженными отеками лица, ног, рук, туловища, поясницы, живота, в очень тяжелых случаях развиваются асцит, гидроторакс. Характерны атрофия мышц, снижение мышечной силы, общая слабость, падение массы тела.

Остальные виды обмена при **экссудативной энтеропатии** страдают не так значительно, однако при резко выраженной форме заболевания нарушается обмен кальция (появляются боли в костях, судороги мышц, **остеопороз**), витаминов (глоссит, **ангулярный**

стоматит, кровоточивость десен) — подробно о клинике гиповитаминозов см. в гл. «Хронический энтерит». Возможно нарушение всасывания жира в кишечнике, что проявляется **гипохолестеринемией**, **стеатореей**.

Лабораторных данные

1. ОАК: **гипохромная** анемия, умеренный лейкоцитоз, **лимфопения**.
2. ОАМ: без изменений.
3. **Копрологический** анализ: **стеаторея** с преобладанием в кале жирных кислот и мыл — нерастворимых солей, которые образуются при взаимодействии с жирными кислотами ионов кальция. Характерно также повышенное выделение белка с калом, что можно определить методом электрофореза фекалий на **бумаге**.
4. БАК: снижение содержания общего белка и альбуминов, у-глобулинов, холестерина, кальция, протромбина.
5. Иммунологический анализ крови: снижение содержания **IgA** и **IgG**.
6. Радиоизотопный метод определения потерь белка через **желудочнокишечный** тракт. О потере белка говорит повышение радиоактивности кала и снижение радиоактивности крови после внутривенного введения сыровоточного альбумина, меченого I^{131} или ^{51}Cr .

Инструментальные данные

1. Рентгеноскопия тонкого кишечника. Характерны **дистония** тонкой кишки (чаще гипотонического типа), утолщение складок слизистой оболочки, уровни жидкости в кишке.
2. Биопсия слизистой оболочки тощей кишки с морфологическим исследованием **биоптатов**.

Характерны следующие морфологические признаки:

- расширение и **телеангиэктазии** лимфатических сосудов слизистой оболочки и **подслизистого** слоя;
- скопления **липофагов** с пенистым содержимым в расширенных лимфатических сосудах;
- утолщение ворсинок слизистой оболочки (в тяжелых случаях).

Кроме первичной экссудативной **гипопротеинемической энтеропатии** выделяют также вторичную **экссудативную энтеропатию** при таких заболеваниях, как болезнь **Менетрие** (гигантский гипертрофический гастрит), хронический энтерит, **глутеновая** энтеропатия, болезнь **Крона**, болезнь **Уиппла**, **лимфома** кишечника, абдоминальная форма лимфогранулематоза, неспецифический яз-

венный колит, **саркоидоз**, **амилоидоз** кишечника, цирроз печени, лучевая болезнь, системная красная волчанка и др.

Вторичная **экссудативная гипопроотеинемическая энтеропатия** диагностируется на основании сроков ее появления (как правило, она развивается спустя определенный промежуток времени после появления симптоматики названных выше заболеваний).

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ.
3. БАК: определение содержания общего белка, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, глюкозы, холестерина, **триглицеридов**, кальция, натрия, калия.
4. Иммунологический анализ крови: определение содержания иммуноглобулинов, Т- и **В-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, циркулирующих иммунных комплексов.
5. ФЭГДС.
6. Рентгенография тонкого кишечника.
7. Биопсия тощей кишки с гистологическим исследованием **биоптатов**.

БОЛЕЗНЬ УИППЛА

Болезнь **Уиппла** — системное заболевание с преимущественным и обязательным поражением тонкого кишечника, характеризующимся инфильтрацией слизистой оболочки **грамположительными бациллоподобными** тельцами, «пенистыми» макрофагами, накоплением в ней жира, расширением лимфатических сосудов и развитием синдрома **мальабсорбции**.

Заболевание развивается обычно в возрасте 30-50 лет, чаще у мужчин.

Этиология и патогенез

В 1992 г. была установлена бактериальная природа заболевания (Relman, Schmidt, **MacDermott**, 1992). В качестве инфекционного возбудителя идентифицированы грамположительные **актиномицеты** *Tropheryna whippelii*. Эти мелкие грамположительные бациллы обнаруживаются в активной фазе заболевания в большом количестве в слизистой оболочке тонкой кишки и других органах и исчезают после интенсивной антибактериальной терапии. Предрасполагающим к развитию заболевания фактором является нарушение функции иммунной системы различного генеза.

В ответ на внедрение в организм возбудителя заболевания происходят значительные изменения в различных органах и системах.

В патологический процесс при болезни Уиппла вовлекаются, прежде всего, тонкая кишка, **мезентериальные** лимфатические узлы, лимфатические сосуды, а также нередко толстая кишка и другие органы и системы: сердце, центральная нервная система, **надпочечники**, печень, мышцы, легкие, синовиальная оболочка, костный мозг.

Наибольшее значение имеет поражение тонкого кишечника и регионарной лимфатической системы. Собственный слой слизистой оболочки диффузно инфильтрирован макрофагами, цитоплазма которых содержит **гликопротеиновые PAS-положительные** гранулы в большом количестве («пенистые» макрофаги). Во всех слоях кишечной стенки обнаруживается расширение лимфатических сосудов. В межклеточном пространстве собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки выявляются скопления жира.

Тонкая кишка уплотнена, ее складки грубые, отечные, ворсинки уменьшены, крипты уплощены. Эти изменения приводят к нарушению абсорбции и транспорта питательных веществ через *lamina propria* в сосуды слизистой оболочки и лимфатическое пространство.

Электронно-микроскопическое исследование выявляет в *lamina propria* слизистой оболочки тонкой кишки большое количество **бациллоподобных** телец.

Для болезни Уиппла характерны поражения различных органов и систем, что обусловлено, с одной стороны, бактериями, с другой — тяжелым течением синдрома **мальабсорбции**.

В патогенезе болезни Уиппла определенное значение имеет нарушение функции разрушения бактерий макрофагами и, возможно, нарушение клеточного иммунного ответа.

Клиническая картина

1. У большинства больных в начале заболевания ведущими признаками являются боли в мелких и крупных суставах мигрирующего характера; объективных признаков воспаления суставов, как правило, нет. Многих больных беспокоят боли в мышцах и кашель с отделением слизистой мокроты. Часто бывает повышение температуры тела до **субфебрильных** цифр.

Указанные проявления начальной фазы заболевания могут за 3–8 лет предшествовать развитию основных клинических симптомов заболевания.

2. **Гастроинтестинальные** проявления характерны для развернутой стадии заболевания:
 - хроническая диарея — стул обильный, 5–10 раз в сутки, с выделением большого количества жиров;
 - метеоризм;
 - боли различной интенсивности в околопупочной области, уменьшающиеся после **отхождения** газов и дефекации;
 - болезненность при пальпации околопупочной области, у многих больных удается **пропальпировать** увеличенные брыжеечные, а также периферические лимфоузлы — они безболезненные, не спаяны с кожей, достаточно подвижны;
 - снижение аппетита;
 - прогрессирующее падение массы тела, атрофия мышц, нарастающая мышечная слабость; постепенно формируются проявления белковой недостаточности, нарушения жирового, углеводного обмена, непереносимость молока, **полигиповитаминозы, гипокальциемия, гипопротеинемические** отеки. Все эти проявления обусловлены развитием тяжелого синдрома мальабсорбции и полностью соответствуют симптоматике, описанной в гл. «Хронический энтерит».
3. **Внегастроинтестинальные** проявления. Болезнь Уиппла является системным заболеванием. Для него характерны следующие признаки вовлечения в патологический процесс других органов и систем:
 - симптомы **надпочечниковой** недостаточности: низкое артериальное давление, пигментация кожи (особенно открытых участков тела, лица, шеи, кистей); **анорексия**, нередко тошнота, рвота; склонность к гипогликемии; **гипонатриемия**;

- признаки поражения ЦНС: нарушение слуха, расстройства зрения, атаксия, поражение черепно-мозговых нервов (офтальмоплегия, нистагм, парез лицевого нерва), а также периферической нервной системы в виде **полинейропатии**;
- развитие фиброзного эндокардита, миокардита, перикардита, полисерозита, **коронарита**;
- изменения кожи (эритема), узловатая эритема.

Лабораторные данные

1. ОАК: анемия (чаще **гипохромная** в связи с дефицитом железа, реже — **гиперхромная, макроцитарная**, обусловленная нарушением всасывания витамина **B₁₂**); гиперлейкоцитоз; иногда **эозинофилия**, чаще — **тромбоцитоз**; увеличение СОЭ.
2. ОАМ: при тяжелом течении синдрома **мальабсорбции** возможна небольшая **протеинурия**.
3. **Копрологический** анализ: полифекалия, **стеаторея**; возможно появление непереваренных мышечных волокон, иногда определяется скрытая кровь.
4. БАК: снижение содержания общего белка, альбумина, кальция, железа, калия, натрия, протромбина, глюкозы (не у всех больных), повышение уровня билирубина, **аминотрансфераз**.
5. Всасывательная функция тонкой кишки снижена (методика исследования описана в гл. «**Хронический энтерит**»).

Инструментальные данные

1. Рентгенологическое исследование. При исследовании тонкого кишечника определяется расширение петель тонкой кишки, контуры ее крупнозубчатые, возможно нарушение краевых дефектов наполнения при увеличенных **мезентериальных** лимфоузлах. Складки слизистой оболочки тонкой кишки расширены, она неравномерно утолщена (картина «зернистости») за счет инфильтрации. Эластичность стенки тонкой кишки значительно снижена. При увеличении **ретроперитонеальных** лимфоузлов возможно расширение дуоденального изгиба.
2. УЗИ органов брюшной полости. Может выявить увеличение мезентериальных, **парапанкреатических**, ретроперитонеальных лимфоузлов.
3. **Лимфография**. Выявляет неспецифические воспалительные изменения ретроперитонеальных лимфоузлов, а также признаки **субдиафрагмального** стаза лимфы.
4. Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки. В настоящее время биопсия слизистой оболочки тонкой кишки является единственным методом, **позволяющим** верифицировать диагноз болезни Уиппла. Биопсия производится во время эндоскопии

тонкой кишки в области дуоденального перехода. Эта область тонкого кишечника поражается у всех больных как в ранней, так и в поздней стадии болезни. Гистологическими доказательствами болезни **Уиппла** являются следующие признаки, выявляемые в **биоптатах**:

- инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки крупными **PAS-позитивными** макрофагами («пенистыми» макрофагами); эти гранулы в макрофагах выявляются с помощью окраски бриллиантовым фуксином. Макрофаги могут обнаруживаться и в биоптатах других органов — лимфоузлах, селезенке, печени;
 - выявление в биоптатах с помощью электронной микроскопии **бациллоподобных** телец **Уиппла**, которые представляют собой клетки в форме палочек (1-2 мкм х 0.2 мкм) с трехслойной оболочкой. Они определяются в межклеточном пространстве и также присутствуют внутри макрофагов. **PAS-положительный** материал макрофагов представляет собой **лизосомный** материал, содержащий бактерии на разных стадиях разрушения (**Marche** и соавт., 1973);
 - внутри- и внеклеточное накопление жира в слизистой оболочке тонкой кишки, а также в **мезентериальных** лимфоузлах;
 - расширение лимфатических сосудов.
5. ФЭГДС. Выявляются признаки хронического гастрита, дуоденита.
6. Определение содержания гормонов в крови. При тяжело протекающем синдроме **малъабсорбции** снижается содержание в крови **кортизола**, тироксина, **трийодтиронина**, половых гормонов.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ.
3. БАК: определение содержания белка, белковых фракций, холестерина, **триглицеридов**, глюкозы, кальция, натрия, калия, билирубина, **аминотрансфераз**.
4. Определение всасывательной способности тонкой кишки (пробы с **Д-ксилозой** и др.) — см. гл. «Хронический энтерит».
5. Определение содержания в крови гормонов кортизола, Тз, Т₄, тестостерона, **эстрадиола**.
6. ФЭГДС.
7. Рентгеноскопия кишечника.
8. УЗИ органов брюшной полости.
9. Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки, гистологическое и электронно-микроскопическое исследование **биоптатов**.

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

Псевдомембранозный колит — острое воспалительное заболевание толстого кишечника, обусловленное антибиотиками, варьирующее от слабого кратковременного поноса до тяжелого колита, который характеризуется экссудативными бляшками на слизистой оболочке (Sachar, 1992).

Этиология, патогенез и патоморфология

Чаще всего заболевание развивается под влиянием длительного применения антибиотиков ампициллина, линкомицина, **клиндамицина**, **цефалоспоринов**, реже — пенициллина, эритромицина, левомицетина, тетрациклина. Обычно Псевдомембранозный колит развивается при **пероральном** применении препаратов, но может быть и результатом парентерального лечения названными препаратами.

Патогенез заболевания заключается в том, что под влиянием **антибиотикотерапии** возникает дисбаланс нормальной кишечной флоры, и интенсивно размножаются анаэробные **грамположительные** палочковидные бактерии **Clostridium difficile**, которые продуцируют токсины, вызывающие повреждение слизистой оболочки толстого кишечника.

При легкой форме заболевания имеют место слабо выраженные воспаление и отек слизистой оболочки толстого кишечника, при более тяжелом течении воспаление выражено весьма значительно, возможно изъязвление слизистой оболочки (иногда в подобных случаях заболевание трудно отличить от неспецифического язвенного колита).

При резко выраженном поражении толстого кишечника на слизистой оболочке появляются выпуклые, желтоватые **экссудативные** бляшки (псевдомембраны), состоящие из фибрина, лейкоцитов, **некротизированных** эпителиальных клеток.

Клиническая картина

Симптоматика заболевания появляется во время лечения антибиотиками, иногда через 1-10 дней после окончания курса лечения.

Основными признаками заболевания являются:

- водянистые, а в тяжелых случаях кровавые поносы;
- боли в животе схваткообразного характера, локализующиеся преимущественно в проекции толстого кишечника (обычно в области сигмовидной кишки);
- повышение температуры тела до **38°C**;
- симптомы обезвоживания и значительные электролитные расстройства (**гипокалиемия**, **гипонатриемия**, реже — **гипокаль-**

циемия), что проявляется выраженной мышечной слабостью, **парестезиями**, судорогами в икроножных мышцах.

В очень тяжелых случаях возможны развитие токсической **дилатации** толстой кишки (клиника описана в гл. «*Неспецифический язвенный колит*») и даже перфорация.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: выраженный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость **нейтрофилов**, увеличение СОЭ.
2. ОАМ: без существенных отклонений от нормы, в тяжелых случаях возможна умеренная **протеинурия**.
3. **Копрологический** анализ: примеси крови в кале, большое количество лейкоцитов, слизь, положительная реакция на растворимый белок (реакция Трибуле).
4. Бактериологический анализ кала. Выявляется характерная картина **дисбактериоза**. Для подтверждения диагноза производится посев кала на выявление Clostr. difficile или анализ на присутствие соответствующего токсина. Проба на токсин предпочтительнее (так как получить культуру Clostr. difficile технически очень трудно) и считается положительной, если идентифицируется **цитопатический** токсин (при исследовании на культуре ткани), нейтрализуемый специфическим антитоксином.

У здоровых лиц частота **носительства** Clostr. difficile составляет 2-3%, токсин не выявляется.

5. Эндоскопическое исследование. Большей частью патологический процесс локализуется в **дистальном** отделе толстой кишки, поэтому обычно можно ограничиться **ректороманоскопией**, при более проксимальном и обширном поражении проводится **колоноскопия**. Характерным эндоскопическим признаком болезни является обнаружение бледно-желтых налетов (псевдомембран) на воспаленной слизистой оболочке толстого кишечника (обычно прямой и сигмовидной кишок).

Ирригоскопию выполнять не следует из-за риска **перфорации**, особенно при тяжелом течении заболевания.

6. БАК: при тяжелом течении заболевания возможно снижение содержания общего белка, альбумина, натрия, калия, хлоридов, кальция.

Диагноз **псевдомембранозного** колита ставится на основании данных анамнеза (связь развития заболевания с лечением антибиотиками), наличия клиники колита, диареи с примесью крови, определения в кале токсинов Clostr. difficile, характерной эндоскопической картины.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника (раздраженный толстый кишечник) — комплекс функциональных (т.е. не связанных с органическим поражением) расстройств толстой кишки, продолжающихся свыше 3 месяцев.

Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) колеблется от 14-22 до 30-48%, причем у женщин он встречается в 2-4 раза чаще, чем у мужчин, наиболее часто в возрасте 30-40 лет (Riecken, 1992; Thompson, 1994).

Этиология и патогенез

Причины и механизмы развития СРК окончательно не изучены. Наиболее доказанными факторами *этиологии* являются следующие:

- нервно-психические факторы и психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- нарушение привычного режима питания;
- недостаточное содержание балластных веществ, растительной клетчатки в рационе (способствует развитию варианта СРК, проявляющегося запорами);
- малоподвижный образ жизни, отсутствие надлежащего санитарно-гигиенического состояния туалета (способствует подавлению позывов на дефекацию и развитию запоров);
- гинекологические заболевания (вызывают рефлекторные нарушения моторной функции толстой кишки);
- эндокринные нарушения — климакс, дисменорея, предменструальный синдром, ожирение, гипотиреоз, сахарный диабет и др.;
- перенесенные острые кишечные инфекции с последующим **дисбактериозом**.

В *патогенезе* СРК ведущую роль играет «нарушение деятельности центральной и вегетативной нервной системы в виде изменений **нейрогуморальной** регуляции функционального состояния кишечника, в том числе реакции его на стресс» (А. Р. Златкина, 1997). Под влиянием этиологических факторов, прежде всего психоэмоциональных стрессовых ситуаций, происходит изменение порога чувствительности висцеральных рецепторов, определяющих восприятие боли, **моторно-эвакуаторную** дисфункцию кишечника. Большую роль в развитии СРК играет нарушение функции **гастроинтестинальной** эндокринной системы и дисбаланс в продукции гормонов, влияющих на моторную активность толстого кишечника (**холецистокинина, соматостатина, вазоактивного интестинального полипептида, нейротензина** и др.). В частности, у больных с СРК

Табл. 22. Влияние **гастроинтестинальных** гормонов на моторную функцию кишечника (Harvey, 1977)

Гормон	Эффект
Гастрин	Стимулирует
Секретин	Тормозит
Холестиракин	Стимулирует
Глюкагон	Тормозит
Мотилин	Стимулирует
Желудочный тормозной полипептид	Тормозит
Вазоактивный кишечный полипептид	Тормозит
Панкреатический полипептид	Тормозит

обнаружено снижение содержания в плазме мотилина (он стимулирует **моторно-эвакуаторную** функцию кишечника).

Влияние гастроинтестинальных гормонов на моторную функцию кишечника представлено в табл. 22.

В последнее время большое значение уделяется не столько изменению концентрации **интестинальных** гормонов в крови, сколько повышенной чувствительности рецепторов кишечника к гормональному воздействию.

Установлена также роль в развитии СРК эндогенных **опиоидных** пептидов — **энкефалинов**, которые оказывают существенное влияние на моторику и секрецию кишечника через **опиоидные** рецепторы, а также на восприятие боли. Эндогенные опиоидные пептиды усиливают сокращения толстой кишки.

Классификация

Наибольшее распространение получила классификация Weber и **McCallum** (1992), согласно которой в зависимости от ведущего клинического синдрома выделяют три основных варианта СРК:

- вариант, протекающий с преобладанием диареи;
- вариант, протекающий с преобладанием запоров;
- вариант с преобладанием болей в животе и метеоризмом.

Клиническая картина

Клиника СРК чрезвычайно многообразна. Наиболее характерными симптомами являются следующие.

1. **Боли в животе** — наблюдаются у 50-96% больных, они локализуются вокруг пупка или в низу живота, имеют различную интенсивность (от незначительных ноющих до весьма выраженной кишечной колики). Как правило, боли уменьшаются или исчезают после дефекации или **отхождения** газов. В основе болей при СРК лежит нарушение нервной регуляции моторной функции толстой кишки и повышенная чувствительность рецепторов стенки кишки к растяжению.

Важным отличительным признаком является отсутствие болей и других симптомов ночью.

2. *Нарушение стула* — отмечается у 55% больных и выражается в появлении диареи или запора. Диарея часто возникает внезапно после еды, иногда в первой половине дня. Характерно отсутствие полифекалии (количество кала менее 200 г за сутки, нередко он напоминает «овечий»). Кал часто содержит слизь. Кишечная слизь состоит из **гликопротеинов**, калия и бикарбонатов и продуцируется бокаловидными клетками. Усиление секреции слизи при СРК обусловлено механическим раздражением толстой кишки в связи с замедлением транзита **интестинального** содержимого. У многих больных бывает ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации. Часто позыв на дефекацию возникает сразу после еды, что связано со стимулирующим влиянием **гастрина** и **холецистокинина** на **моторно-эвакуаторную** функцию кишечника. Это особенно выражено после приема жирной и высококалорийной пищи. Возможно чередование поносов и запоров: в утренние часы кал плотный или в виде комков со слизью, в течение дня несколько раз полуоформленный стул.
3. *Метеоризм* — один из характерных признаков СРК, обычно усиливается к вечеру. Как правило, вздутие живота нарастает перед дефекацией и уменьшается после нее. Довольно часто метеоризм имеет локальный характер. Сочетание локального метеоризма с болями приводит к развитию характерных синдромов. А. В. Фролькис (1991) выделяет три основных синдрома.

Синдром селезеночного изгиба — встречается наиболее часто. Вследствие анатомических особенностей (высокое расположение под диафрагмой, острый угол) в селезеночном изгибе у больных с СРК и моторной дисфункцией создаются благоприятные условия для скопления каловых масс и газа и развития синдрома селезеночного изгиба. Основные его проявления следующие:

- чувство **распирания**, давления, полноты в левом верхнем отделе живота;
- боли в левой половине грудной клетки, нередко в области сердца, реже — в области левого плеча;
- сердцебиения, ощущение нехватки воздуха, иногда эти явления сопровождаются чувством страха;
- появление или усиление указанных проявлений после еды, особенно обильной, задержки стула, волнительных ситуаций и уменьшение после **отхождения** газов и дефекации;
- вздутие живота и выраженный тимпанит в области левого подреберья;
- скопление газа в области селезеночного изгиба толстой кишки (выявляется при рентгенологическом исследовании).

Синдром печеночного изгиба — проявляется чувством полноты, давления, болями в левом подреберье, **иррадиирующими** в **эпигастрий**, в правое плечо, правую половину грудной клетки. Эти симптомы имитируют патологию **желчевыводящих** путей.

Синдром слепой кишки — встречается часто и симулирует клинику аппендицита. Больные жалуются на боли в правой подвздошной области, **иррадиирующие** в область правых отделов живота; интенсивность боли может постепенно увеличиваться, однако, как правило, не достигает такой выраженности, как при остром аппендиците. Больных беспокоит также ощущение полноты, тяжесть в правой подвздошной области. При пальпации живота определяется болезненность в области слепой кишки. А. В. Фролькис (1991) указывает, что массаж живота в области слепой кишки и пальпация по направлению к colon **ascendens** способствуют перемещению химуса и газа из слепой кишки в восходящий отдел толстого кишечника и приносят больным значительное облегчение. Пальпация области восходящей толстой кишки по направлению к слепой кишке может вызвать значительное усиление болей (обычно при недостаточности **илеоцекального** сфинктера).

4. *Синдром неязвенной диспепсии* — наблюдается у 30-40% больных с СРК. Больные жалуются на чувство тяжести и переполнения в эпигастрий, **тошноту**, отрыжку воздухом. Эти симптомы обусловлены нарушением моторной функции **желудочнокишечного** тракта.
5. *Выраженные невротические проявления* — достаточно часто встречаются у больных СРК. Больные жалуются на головные боли (напоминающие мигрень), ощущение комка при глотании, неудовлетворенность вдохом (чувство нехватки воздуха), иногда беспокоит учащенное болезненное мочеиспускание.
6. *Спастически сокращенные участки толстого кишечника* (чаще сигмовидной кишки) — выявляются при пальпации у многих **больных** (для обозначения такого состояния ранее часто использовался термин «спастический **колит**»).
7. *Болезненность живота при пальпации*. А. В. Фролькис (1991) описывает три ситуации, которые могут встретиться при пальпации живота у больных с СРК.

1 ситуация — **пальпаторная** болезненность живота по невротическому типу. Она характеризуется разлитой **пальпаторной** чувствительностью всего живота как при пальпации по ходу кишки, так и вне ее. Во время пальпации возможно неадекватное поведение больного, даже легкая пальпация живота вызывает боли, иногда больные вскрикивают, у них появляются слезы на глазах (особенно у женщин). У некоторых больных наблюдается выраженная чувствительность при пальпации брюшной аорты.

2 ситуация — болезненность при пальпации всей толстой кишки.

3 ситуация — при пальпации определяется чувствительность отдельных отрезков кишки, главным образом, нисходящих отделов.

Лабораторные и инструментальные данные

1. Общий анализ крови, мочи — без существенных изменений.
2. **Копрологический** анализ без существенных патологических признаков, довольно часто обнаруживается большое количество слизи.
3. БАК — без отклонений от нормы.
4. Рентгенологическое исследование толстого **кишечника** — обнаруживаются признаки дискинезии, неравномерное заполнение и опорожнение, чередование спастически сокращенных и расширенных участков кишки.
5. **Ректороманоскопия** и колоноскопия, как правило, не выявляют каких либо существенных патологических изменений, но часто обнаруживаются скопления слизи и склонность к спазмам кишечника.

Диагностические критерии

Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника были разработаны на международной рабочей встрече экспертов в Риме в 1989 и 1992 г.г. (Thompson, Creed, Drossman).

Критерии диагностики СРК представлены в табл. 23.

Табл. 23. Критерии диагностики синдрома раздраженного кишечника

Непрерывное сохранение или рецидивирование следующих симптомов на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев:

- Боль или дискомфорт в животе, которые уменьшаются после дефекации или сопровождаются изменением частоты стула или сопровождаются изменением консистенции стула
- в сочетании, по крайней мере, с двумя из следующих признаков:
- Изменение частоты стула (> 3 раз в день или < 3 раз в неделю).
 - Изменение формы стула
 - Нарушение пассажа стула (напряжение, императивные позывы, ощущение неполного опорожнения кишечника)
 - Выделение слизи
 - Вздутие живота
-

Наряду с вышеприведенными диагностическими критериями в диагностике синдрома раздраженного кишечника следует придавать значение следующим характерным обстоятельствам:

- отсутствие болей и диареи в ночное время;
- отсутствие так называемых «симптомов тревоги» (примеси в кале, лихорадка, необъяснимое похудание, анемия, увеличение СОЭ и др.) (А. А. Шептулин, 1997);
- » длительный анамнез заболевания, изменчивый характер жалоб, несоответствие между обилием и «красочностью» жалоб и хорошим общим состоянием больного;
- л отсутствие **прогрессирования** болезни;
- связь ухудшения самочувствия с психоэмоциональными факторами и стрессовыми ситуациями;
- отсутствие патологических изменений со стороны общего и биохимического анализов крови, а также признаков органических изменений при колоноскопии, **ректороманоскопии**, **ирригоскопии**, нормальная гистологическая картина биоптатов слизистой оболочки толстой **кишки**.

Программа обследования

1. Общий анализ крови и мочи.
2. Копрологический анализ, исследование кала на наличие простейших и паразитов.
3. БАК: определение содержания в крови общего белка и белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, глюкозы, натрия, калия, кальция, креатинина, мочевины, холестерина.
4. Исследование кала на **дисбактериоз**.
5. УЗИ органов брюшной полости.
6. ФЭГДС.
7. Колоноскопия с биопсией слизистой оболочки. При невозможности выполнения колоноскопии — **ректороманоскопия**.

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Хронический неязвенный колит — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся развитием воспалительно-дистрофических, а при длительном существовании — **атрофических** изменений слизистой оболочки, а также нарушением функции толстого кишечника.

В патологический процесс может быть вовлечена как вся толстая кишка (тотальный колит), так и преимущественно различные ее отделы (правосторонний колит, левосторонний колит, **проктосигмоидит, трансверзит**). Нередко хронический колит сочетается с хроническим энтеритом.

Вопрос о выделении хронического неязвенного колита в самостоятельную нозологическую форму не решен, однозначного отношения к этой проблеме нет. В США и Западной Европе такое заболевание не признается. Тщательное обследование больных с использованием эндоскопии, бактериологических и морфологических методов позволяет выделить следующие этиологические формы колитов: **ишемический**, инфекционный, **псевдомембранозный** (после лечения антибиотиками), лекарственный, радиационный, **коллагеновый**, лимфоцитарный, **эозинофильный**, при **дивертикулярной** болезни, при системных заболеваниях, трансплантационный **цитостатический (нейропенический)**.

Около 70% всех колитов приходится на неспецифический язвенный колит и болезнь Крона толстого кишечника (**гранулематозный** колит).

В международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) классы K50-52 включают неинфекционные энтериты и колиты:

K-50 — Болезнь Крона тонкой и толстой кишки.

K-51 — Язвенный колит.

K-52 — Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты.

52.0. — Радиационный колит и гастроэнтерит.

52.1. — Токсический колит.

52.2. — Аллергический гастроэнтерит и колит.

52.8. — Другие формы.

52.9. — Неклассифицированные гастроэнтериты и колиты.

В СССР существовала точка зрения, согласно которой хронический неязвенный колит выделяется как самостоятельная нозологическая единица. Так и сейчас считают многие известные гастроэнтерологи (А. М. **Ногаллер**, 1998 и др.).

Следует считать справедливым следующее положение П. Я. Григорьева (1998): если тип колита после проведенного бактериологического исследования кала, **колоноскопии** с биопсией и рентгенологического исследования толстой кишки этиологически

не удастся верифицировать, то его следует отнести к хроническому неязвенному колиту.

Этиология

1. *Перенесенные в прошлом острые заболевания кишечника* — дизентерия, **сальмонеллез**, пищевые **токсикоинфекции**, брюшной тиф, **иерсиниоз** и др. Особенно важное значение придается перенесенной дизентерии и иерсиниозу, которые могут принимать хроническое течение. Многие гастроэнтерологи предлагают выделять постдизентерийные колиты. По мнению А. И. **Ногаллера** (1989) диагноз постдизентерийного колита может быть правомочным лишь в течение первых трех лет после перенесенной острой дизентерии. В дальнейшем при отсутствии бактерионосительства в основе развития хронического колита лежат различные другие этиологические и патогенетические факторы, в частности, **дисбактериоз**, сенсибилизация к **аутомикррофлоре** и др.
2. *Паразитарные и глистные инвазии*. Хронический колит может быть обусловлен простейшими (амебами, лямблиями, **балантидиями**, **трихомонадами**), гельминтами.
3. *Условно-патогенная и сапрофитная флора* вызывает развитие хронического колита, как **правило**, при длительно протекающем **дисбактериозе** кишечника.
4. *Алиментарный фактор* — нерегулярный прием пищи, однообразное, преимущественно углеводистое или белковое питание, обедненное витаминами и растительной клетчаткой; частое употребление трудно перевариваемой и острой пищи, злоупотребление алкоголем.

Однако вероятно, алиментарный фактор является скорее предрасполагающим к развитию хронического колита, чем вызывающим его.

5. *Инттоксикации экзогенные* (отравления солями ртути, мышьяка, фосфора и др.) и *эндогенные* (почечная и печеночная недостаточность). В этих условиях происходит выделение токсических веществ слизистой оболочкой толстого кишечника, что способствует развитию в ней воспалительно-дистрофических изменений.
6. *Радиационное воздействие* — рентгеновское облучение, лучевая терапия, длительная работа с ионизирующим излучением при отсутствии должных мер и противорадиационной защиты. Наибольшее значение имеют так называемые «лучевые» колиты, возникающие при лучевой терапии злокачественных новообразований органов малого таза и брюшной полости.
7. *Прием определенных лекарственных средств*. Развитие хронического «медикаментозного» колита возможно при длительном лечении содержащими **антрагликозиды** слабительными средствами, антибиотиками, **салицилатами** и другими нестероидными

противовоспалительными средствами, препаратами наперстянки и др.

8. *Пищевая и медикаментозная аллергия.* Нередкая причина хронических колитов в связи с большой распространенностью пищевой и лекарственной аллергии. Аллергический компонент присутствует также в патогенезе многих форм хронического колита.
9. *Врожденные ферментопатии.* Наибольшее значение в силу своей распространенности имеет **дисахаридазная** недостаточность (прежде всего дефицит **лактазы**). При этом происходит постоянное раздражение слизистой оболочки толстой кишки продуктами неполного гидролиза пищи.
10. *Ишемия стенки толстой кишки* при атеросклерозе **мезентериальных** артерий, недостаточности кровообращения (см. гл. «*Ишемическая болезнь кишечника*»). Ишемические колиты возникают преимущественно у лиц пожилого возраста.
11. *Заболевания других органов системы пищеварения.* Хронические колиты довольно часто развиваются у больных, страдающих хроническим гастритом (особенно **атрофическим**), хроническим панкреатитом с **внешнесекреторной** недостаточностью, хроническим холециститом, **постгастрорезекционными** заболеваниями, язвенной болезнью желудка и **12-перстной** кишки — так называемые «вторичные» колиты. В развитии «вторичных» колитов имеют значение нарушение пищеварительной функции кишечника, развитие **дисбактериоза**.

Патогенез

Основными патогенетическими факторами хронического колита являются следующие:

1. *Непосредственное повреждение слизистой оболочки толстой кишки* под влиянием этиологических факторов. Это относится прежде всего к влиянию инфекции, лекарственных веществ, токсических и аллергических факторов.
2. *Нарушение функции иммунной системы, в частности,* снижение защитных функций **гастроинтестинальной** иммунной системы. **Лимфоидная** ткань **желудочнокишечного** тракта выполняет функцию первой линии специфической защиты от микроорганизмов; большинство **Ig-продуцирующих** клеток организма (**В-лимфоцитов** и **плазмоцитов**) находятся в **1. ргоргіа** кишечника (Brandtzaeg, 1995). Наличие местного иммунитета, оптимальный синтез кишечной стенкой иммуноглобулина А, лизоцима является надежной защитой против инфекции и предупреждает развитие **инфекционно-воспалительного** процесса в кишечнике. При хронических энтеритах и колитах снижается продукция кишечной стенкой иммуноглобулинов (прежде всего **IgA**), **лизоцима**, что способствует развитию хронического колита.

3. Развитие сенсibilизации организма больных к **аутомикрофлоре** кишечника и микроорганизмам, находящимся в других очагах инфекции, играет важную роль в патогенезе хронического колита (А. М. Ногаллер, 1989). В механизме развития микробной аллергии имеют значение изменения свойств **аутомикрофлоры**, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника для микробных антигенов, а также пищевая **аллергия**.
4. **Аутоиммунные нарушения** также играют определенную роль в развитии хронического колита (преимущественно при тяжелом его течении). А. М. Ногаллер (1989), М. Х. Левитан (1981) доказали наличие сенсibilизации к антигенам слизистой оболочки толстой кишки и продукции антител к видоизмененному эпителию кишечной стенки.
5. **Вовлечение в патологический процесс нервного аппарата кишечника** приводит к нарушению моторной функции кишечника и способствует развитию трофических нарушений слизистой оболочки толстой кишки.
6. **Дисбактериоз** — важнейший патогенетический фактор хронического колита, поддерживающий воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки. Подробно см. в гл. «Дисбактериоз кишечника».
7. **Нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, биогенных аминов, простагландинов.** Подробно о влиянии гастроинтестинальных гормонов на функцию желудка и кишечника см. в гл. «Хронический энтерит», «Хронический гастрит». Нарушение функции **гастроинтестинальной** эндокринной системы способствует расстройствам моторной функции кишечника, развитию **дисбактериоза**, усугублению воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, нарушениям секреторной, экскреторной функции толстой кишки. В частности, при хроническом колите снижается всасывание воды в правой половине толстой кишки, нарушаются всасывание и секреция воды и электролитов в левом отделе.

Среди биогенных аминов существенная роль принадлежит **серотонину**. Известно, что в фазе обострения хронического колита наблюдается **гиперсеротонинемия**. Выраженность ее коррелирует с особенностями клиники. Так, гиперсеротонинемия сочетается с диареей, **гипосеротонинемия** — с запорами. Высокий уровень **серотонина** способствует развитию дисбактериоза, особенно колонизации в кишечнике гемолитической кишечной палочки.

Патоморфология

При хроническом колите воспалительный процесс в слизистой оболочке толстого кишечника сочетается с **регенераторно-дистрофическими** ее изменениями, а при длительном течении заболевания развивается атрофия слизистой оболочки.

Хронический колит без атрофии слизистой оболочки в периоде обострения характеризуется тем, что слизистая оболочка полнокровна, с точечными кровоизлияниями и эрозиями. Гистологическое исследование слизистой оболочки выявляет **лимфоидно-плазмоцитарную** инфильтрацию l. propria, увеличение количества бокаловидных клеток.

Хронический **атрофический** колит характеризуется сглаженностью складок, зернистостью слизистой оболочки, она имеет бледновато-серый цвет. При микроскопическом исследовании отмечается уплощение ворсинок, уменьшение крипт и количества бокаловидных клеток. Характерна **лимфоидно-плазмоцитарная** инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

Возможно развитие в некоторых случаях так называемого **коллагенового** колита, который характеризуется утолщением субэпителиального слоя за счет избыточного синтеза коллагена.

Клиническая картина

Болевой синдром

Для хронического колита характерны боли, локализующиеся преимущественно в нижней части живота, в области флангов (в боковых отделах живота), т.е. в проекции толстого кишечника, реже — вокруг пупка. Боли могут носить разнообразный характер, бывают тупые, ноющие, иногда приступообразные, спастического типа, распирающие. Характерной особенностью болей является то, что они уменьшаются после **отхождения** газов, дефекации, после применения тепла на область живота, а также после приема спазмолитических препаратов. Усиление болей отмечается при приеме грубой растительной клетчатки (капусты, яблок, огурцов и др. овощей и фруктов), молока, жирных, жареных блюд, алкоголя, шампанского, газированных напитков.

При развитии **периколита** и **мезаденита** боль становится постоянной, усиливается при тряской езде, прыжках, после очистительной клизмы.

У многих больных усиление боли сопровождается позывами на дефекацию, урчанием и переливанием в животе, ощущением вздутия, **распирания** живота.

Нарушения стула

Хронический колит сопровождается нарушениями стула практически у всех больных. Характер этих нарушений различен и обусловлен расстройством моторной функции кишечника. Часто наблюдается неоформленный жидкий или кашицеобразный стул с примесью слизи. У некоторых больных позывы на дефекацию возникают вскоре после приема пищи (**гастроинтестинальный** или **гастроцекальный** рефлекс). В ряде случаев наблюдается синдром недостаточного опорожнения кишечника. Это проявляется выделением во время дефекации небольшого количества **кашицеобраз-**

ного или жидкого кала, иногда с примесью оформленных кусочков, часто со слизью, такой стул бывает несколько раз в день. При этом больные жалуются на ощущение недостаточного опорожнения кишечника после дефекации.

При поражении преимущественно **дистального** отдела толстой кишки, особенно при вовлечении в патологический процесс заднего прохода, появляются частые позывы на дефекацию, **тенезмы**, выделение небольших количеств кала и газов. Возможны ложные позывы на дефекацию, при этом каловых масс почти нет, выделяется лишь небольшое количество газов и слизи.

Профузные поносы при хроническом колите бывают редко и наблюдаются преимущественно при паразитарном колите.

Хронический колит может также сопровождаться запорами. Длительная задержка каловых масс в нижних отделах толстой кишки вызывает раздражение слизистой оболочки, усиление секреции и вторичное разжижение кала. Запор может на 1-2 дня смениться частой дефекацией с отделением первоначального твердого кала («каловая пробка»), а затем жидких, пенистых, бродильных или зловонных гнилостных масс («запорный понос»). У некоторых больных запоры чередуются с поносами.

Диспептический синдром

Диспептический синдром наблюдается часто, особенно в периоде обострения хронического колита, и проявляется тошнотой, снижением аппетита, ощущением металлического привкуса во рту.

Астеноневротические проявления

Астеноневротические проявления могут быть выражены достаточно ярко, особенно при длительном течении заболевания. Больные жалуются на слабость, быструю **утомляемость**, головную боль, снижение работоспособности, плохой сон. Некоторые больные очень мнительны, раздражительны, страдают канцерофобией.

Данные объективного клинического исследования больных

Снижение массы тела нехарактерно для хронического колита. Похудание, однако, может наблюдаться у некоторых больных, когда они резко уменьшают количество принимаемой пищи в связи с усилением кишечных проявлений заболевания после еды. Возможно повышение температуры тела до **субфебрильных** цифр при обострении заболевания, а также при развитии **периколита**, **мезаденита**.

Язык у больных хроническим колитом обложен серовато-белым налетом, влажный.

При пальпации живота выявляются болезненность и уплотнение либо всего толстого кишечника, либо преимущественно одного его отдела. Характерно также обнаружение зон кожной гиперестезии (зоны **Захарьина-Гедэ**). Эти зоны расположены в подвздошных и поясничной областях (соответственно 9-12 **пояснич-**

ным сегментам) и легко выявляются при покалывании кожи иглой или собирании кожи в складку.

При развитии неспецифического **мезаденита** болезненность при пальпации достаточно выражена, не ограничивается толстой кишкой, а определяется вокруг пупка и в области **мезентериальных** лимфатических узлов — **кнутри** от слепой кишки и на середине линии, соединяющей пупок с точкой пересечения левой **среднеключичной** линии и реберной дуги.

При развитии сопутствующего ганглионита (вовлечение в воспалительный процесс солнечного сплетения) появляется резкая болезненность при глубокой пальпации в подложечной области и по ходу белой линии живота.

Довольно часто при хроническом колите пальпация выявляет чередование **спазмированных** и расширенных участков толстого кишечника, иногда «шум плеска».

При так называемых вторичных колитах, обусловленных другими заболеваниями органов пищеварения, объективное исследование больного выявляет клинические признаки этих заболеваний (хронического гепатита, панкреатита, заболеваний **желчевыводящих** путей и др.).

Клиническая симптоматика сегментарных колитов

Сегментарные колиты характеризуются симптоматикой преимущественного поражения какого-либо из отделов толстого кишечника. Различают тифлит, **трансверзит**, **сигмоидит**, проктит.

Тифлит — преимущественное поражение слепой кишки.

Основными симптомами тифлита являются:

- боль в правой половине живота, особенно в правой подвздошной области, **иррадиирующая** в правую ногу, пах, иногда поясницу;
- нарушение стула (чаще понос или чередование поноса и запора);
- спазм или расширение и болезненность при пальпации слепой кишки;
- ограничение подвижности слепой кишки при развитии перитифлита;
- болезненность кнутри от слепой кишки и в околопупочной области при развитии неспецифического мезаденита.

Трансверзит — воспаление поперечной ободочной кишки.

Характеризуется следующей симптоматикой:

- боль, урчание и вздутие преимущественно в средней части живота, при этом боль появляется вскоре после еды;
- чередование запора и поноса;
- императивные позывы к дефекации сразу после еды (**гастро-трансверзальный рефлюкс**);

- болезненность и расширение поперечной ободочной кишки (выявляется при пальпации), у некоторых больных может определяться спазмирование или чередование спазмированных и расширенных участков.

Ангулит — изолированное поражение селезеночного угла поперечной ободочной кишки («синдром левого **подреберья**»).

Для него характерны:

- выраженные боли в левом подреберье, часто **иррадиирующие** в левую половину грудной клетки (нередко в область сердца), спину;
- рефлекторные боли в области сердца;
- ощущение распираания, давления в левом подреберье или в левом верхнем квадранте живота;
- тимпанит при перкуссии левого верхнего квадранта живота;
- болезненность при пальпации в области селезеночного изгиба поперечной ободочной кишки;
- неустойчивый характер стула (чередование поноса и запора).

Сигмоидит — воспаление сигмовидной кишки.

Характеризуется следующей симптоматикой:

- боль в левой подвздошной области или нижних отделах живота слева, усиливающаяся при длительной ходьбе, тряской езде, физической нагрузке. Боль часто **иррадиирует** в левую паховую область и промежность;
- ощущение давления и распираания в левой подвздошной области;
- спастическое сокращение и болезненность сигмовидной кишки при пальпации, иногда определяется расширение сигмовидной кишки. В некоторых случаях плотные каловые массы создают при пальпации ощущение плотности и бугристости сигмовидной кишки, что требует дифференциальной диагностики с опухолью. После очистительной клизмы плотность и бугристость исчезают.

Проктосигмоидит — воспаление в области сигмовидной и прямой кишки.

Для **проктосигмоидита** характерны:

- боль в заднем проходе при дефекации;
- ложные позывы на дефекацию с **отхождением** газов, иногда слизи и крови (при наличии эрозивного **сфинктерита**, трещин заднего прохода, геморроя);
- ощущение неопорожненного кишечника после дефекации;
- зуд и **«мокнутие»** в анальной области;
- кал типа «овечьего» (**фрагментированный**) с примесью слизи, нередко крови;

- при пальцевом исследовании прямой кишки может определяться спазм сфинктера (в периоде обострения **проктосигмоидита**).

Диагноз **проктосигмоидита** легко верифицируется с помощью **ректороманоскопии**.

Лабораторные и инструментальные данные

1. Общий анализ крови, мочи и биохимический анализ крови без существенных изменений.
2. **Копрологический** анализ. Анализ кала предусматривает микроскопию, химическое исследование (определение содержания в суточном количестве кала аммиака, органических кислот, белка [с помощью реакции Трибуле], жира, **клетчатки**, крахмала), бактериологическое исследование. На основании результатов копрологического исследования можно выделить следующие копрологические синдромы (А. М. Ногаллер, К. Ю. Юлдашев, А. Г. Малыгин, 1989):
 - усиление моторики толстой кишки. Количество кала увеличено, кал кашицеобразный или жидкой консистенции, светло-коричневого или желтого цвета, реакция слабокислая или нейтральная, много **внутриклеточного** крахмала, переваренной клетчатки, **йодофильной** флоры;
 - замедление моторики толстой кишки. Количество кала уменьшено, консистенция твердая («овечий кал»), запах гнилостный, реакция щелочная, остатки непереваренной пищи в нормальном количестве;
 - усиление моторики толстой и тонкой кишок. Количество кала увеличено, консистенция жидкая, цвет **зеленоватый**, реакция щелочная, много непереваренных мышечных волокон, нейтрального **крахмала**, вне- и внутриклеточного крахмала, клетчатки, йодофильной флоры;
 - синдром бродильной диспепсии. Количество кала увеличено, кал кашицеобразной консистенции, пенистый, желтого цвета, кислого запаха, реакция резко кислая, много крахмала, перевариваемой клетчатки, йодофильной флоры, количество органических кислот увеличено (20–40 ммоль/л), незначительное количество мыл и жирных кислот;
 - синдром гнилостной диспепсии. Количество кала увеличено, кал жидкой или кашицеобразной консистенции, темно-коричневого цвета, запах гнилостный, реакция резко щелочная, количество белка и аммиака резко увеличено (количество аммиака 10–14 ммоль/л), значительное количество перевариваемой клетчатки;
 - копрологические признаки обострения колита. Проба Трибуле (на растворимый белок) положительная, в кале увеличено количество лейкоцитов, много клеток **слизненного** эпителия;

- **илеоцекальный** синдром. Кал не оформлен, запах резко кислый или прогорклого масла, цвет золотисто-желтый, в большом количестве непереваренная клетчатка, в незначительном количестве — измененные мышечные **волокна** и расщепленный жир, небольшое количество лейкоцитов, слизи;
- **колидистальный** синдром. Кал не оформлен, много слизи, она лежит поверхностно, много лейкоцитов и клеток эпителия.

Исследование бактериальной флоры выявляет **дисбактериоз** — уменьшение количества **бифидобактерий**, **лактобактерий**, увеличение количества гемолитических и **лактозонегативных эшерихий**, патогенного стафилококка, протей, гемолитического стрептококка (см. гл. «**Дисбактериоз кишечника**»).

3. Эндоскопическое исследование толстого кишечника (**ректороманоскопия**, **колоноскопия**) выявляет воспалительные изменения слизистой оболочки, эрозии, усиление или обеднение сосудистого рисунка, атрофию — при длительном течении воспалительного процесса.

С помощью колоноскопии верифицируется также диагноз сегментарного колита в соответствующем отделе толстого кишечника.

Диагноз хронического колита подтверждается также и с помощью гистологического исследования **биоптатов**. Этот метод особенно важен при дифференциальной диагностике хронического колита и рака толстой кишки.

4. Рентгенологическое исследование толстого кишечника (**ирригоскопия**) — при хроническом колите выявляется асимметричная **гаустрация**, **гипо-** или **гипермоторная дискинезия**, сглаженность рельефа слизистой оболочки, неравномерность заполнения барием толстой кишки.

В зависимости от выраженности клинических и лабораторных данных различают *три степени тяжести* хронического колита.

Легкая форма хронического колита имеет следующие характерные особенности:

- в клинической картине преобладают нерезко выраженные «кишечные» симптомы, (незначительные боли в животе различного характера или в нижних отделах, вздутие живота, ощущение неполного опорожнения кишечника, неустойчивый стул, неприятные ощущения в прямой кишке);
- выражена психоневротическая симптоматика (она иногда выступает на первый план);
- общее состояние больных существенно не страдает;
- отмечается **пальпаторная** болезненность отделов толстого кишечника;
- **копрологическое** исследование не выявляет существенных изменений;

- при эндоскопии определяется картина катарального воспаления на фоне отека слизистой оболочки, иногда обнаруживаются геморрагии и легкая ранимость слизистой оболочки.

Хронический колит *средней степени тяжести* характеризуется более упорным и рецидивирующим течением. Для этой формы хронического колита характерны:

- резко выраженные кишечные жалобы (почти постоянные боли по всему **животу**, тяжесть в нижней половине живота, вздутие, урчание, переливание, ощущение распирания, жидкий стул, нередко чередование запоров и поносов);
- значительно выраженный **астеноневротический** синдром;
- снижение массы тела во время обострения заболевания;
- вздутие, болезненность при пальпации всех отделов толстой **кишки**, урчание и плеск в области слепой кишки;
- типичные копрологические синдромы (в кале обнаруживаются плохо переваренные **мышечные** волокна, мыла, жир, жирные кислоты, **слизь**, лейкоциты, положительная реакция Трибуле на белок);
- значительно выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки толстого кишечника, выявляемые при эндоскопическом исследовании.

Тяжелая форма хронического колита характеризуется присоединением клинических признаков вовлечения в патологический процесс тонкого кишечника (**энтеральный** синдром), что фактически и определяет степень тяжести заболевания. Для тяжелой формы хронического колита характерны:

- длительные поносы, вздутие, ощущения распирания в животе;
- клинические проявления синдрома **мальабсорбции** (снижение массы тела, трофические нарушения — выпадение волос, сухость кожи, ломкость ногтей и др. симптомы — см. подробно в гл. «Хронический **энтерит**»);
- выраженное вздутие и **пальпаторная** болезненность всего живота или преимущественно в околопупочной области;
- **копрологический** анализ выявляет резко выраженные изменения, характерные для поражения толстого и тонкого кишечника (жидкая консистенция кала, желтый или зеленовато-желтый цвет кала, много непереваренных мышечных волокон, нейтрального жира, жирных кислот, внеклеточного крахмала, перевариваемой клетчатки, **слушенного** эпителия, большое количество лейкоцитов, резко положительная реакция Трибуле);
- резко выраженные воспалительные изменения и атрофия слизистой оболочки толстого кишечника, **12-перстной** и тощей кишки при эндоскопическом исследовании, нередко выявляются эрозии.

Классификация

Классификация хронического колита (А. М. Ногаллер, К. Ю. Юлдашев, А. Г. Малыгин, 1989, с изменениями)

1. По этиологии:
 - 1.1. Инфекционный.
 - 1.2. Паразитарный.
 - 1.3. Алиментарный.
 - 1.4. Интоксикационный.
 - 1.5. Ишемический.
 - 1.6. Радиационный.
 - 1.7. Аллергический.
 - 1.8. Колит смешанной этиологии.
2. По преимущественной локализации:
 - 2.1. Тотальный (**панколит**).
 - 2.2. Сегментарный (тифлит, **трансверзит**, **сигмоидит**, проктит).
3. По характеру морфологических изменений:
 - 3.1. Катаральный.
 - 3.2. Эрозивный.
 - 3.3. Язвенный.
 - 3.4. **Атрофический**.
 - 3.5. Смешанный.
4. По степени тяжести:
 - 4.1. Легкая форма.
 - 4.2. Средней тяжести.
 - 4.3. Тяжелая форма.
5. По течению заболевания:
 - 5.1. **Рецидивирующее**.
 - 5.2. Монотонное, непрерывное.
 - 5.3. **Интермиттирующее**, перемежающееся.
6. По фазам заболевания:
 - 6.1. Обострение.
 - 6.2. Ремиссия:
 - 6.2.1. Частичная.
 - 6.2.2. Полная.
7. По характеру функциональных нарушений:
 - 7.1. Моторной функции:
 - 7.1.1. Нарушения по **гипомоторному** типу.
 - 7.1.2. Нарушения по гипермоторному типу.
 - 7.1.3. Без нарушения моторной функции.
 - 7.2. По типу кишечной диспепсии:
 - 7.2.1. С явлениями бродильной диспепсии.
 - 7.2.2. С явлениями смешанной диспепсии.
 - 7.2.3. С явлениями гнилостной диспепсии.

7.2.4. Без явлений кишечной диспепсии

8. С наличием или отсутствием аллергического синдрома

Дифференциальный диагноз

1. Дифференциально-диагностические различия хронического неязвенного колита и дискинезии толстой кишки представлены в табл. 24.
2. Дифференциальная диагностика хронического неязвенного колита и хронического энтерита представлена в гл. «Хронический энтерит».
3. Дифференциальная диагностика хронического неязвенного колита и туберкулеза кишечника.

Основными характерными симптомами туберкулеза кишечника являются:

- синдром туберкулезной интоксикации (общая слабость, недомогание, похудание, **субфебрильная** температура тела, выраженная потливость, особенно ночью, снижение аппетита);
- постоянные боли в животе, чаще всего в правой подвздошной и околопупочной области; при развитии туберкулезного **мезаденита** боли локализуются **кнутри** от слепой кишки, а также влево и книзу от пупка по ходу брыжейки тонкой кишки;
- плотные болезненные утолщения стенок слепой кишки, определяемые при пальпации слепой кишки и терминального отрезка подвздошной кишки; иногда в правой подвздошной области определяется плотное опухолевидное образование;
- **тенезмы** и ложные позывы к дефекации при поражении прямой кишки; в области заднего прохода или на слизистой оболочке кишки могут определяться язвы, не склонные к заживлению;
- изъязвления слизистой оболочки, рубцовые стенозы, дискинетические явления (**выявляются при колоноскопии** и рентгенологическом исследовании толстой кишки);
- характерная картина туберкулезного процесса при гистологическом исследовании **биоптатов** язвы толстой кишки (**эпителиоидные гранулемы** с многоядерными гигантскими клетками **Пирогова-Лангханса** и **казеоз**);
- наличие в кале скрытой крови, растворимого белка (положительная реакция **Трибуле**);
- резко положительные туберкулиновые пробы;
- выраженные легочные признаки туберкулеза;
- **гипохромная** анемия, лейкопения с относительным лимфоцитозом, увеличение **СОЭ**.

Табл. 24. Дифференциально-диагностические признаки дискинезии толстой кишки и хронического колита
(А. М. Ногаллер, 1989)

Показатели	Дискинезия	Хронический колит
Наиболее частые этиологические факторы	Психозомоциональные травмы, перенесенные операции, заболевания других органов , алиментарные нарушения	Инфекции, особенно дизентерия, дисбактериоз , сенсibilизация к аутофлоре
Связь обострения с психогенными факторами	Отчетливая	Может отсутствовать
Симптомы вегето-сосудистой лабильности	Чаще выражены	Могут отсутствовать или нерезко выражены
Пальпация живота	Отсутствие выраженной болезненности кишки, зон кожной гиперестезии, иногда определяются спастические и растянутые участки	Выраженные зоны кожной гиперестезии в подвздошной и поясничной областях, болезненность кишки, иногда ограничение подвижности
Характер стула	Чаще запор, иногда чередование с кратковременным поносом , кал обычно без слизи, отсутствуют непереваренные остатки пищи	Чаще встречается понос или чередование его с запорами, могут быть примеси крови, слизи, остатков пищи, нередко ложные и императивные позывы
Копрологические данные	Отсутствуют воспалительные элементы, иногда признаки ускорения или замедления моторики толстой кишки	Воспалительный синдром (лейкоциты, слизь, положительная реакция Трибуле), частые признаки нарушения пищеварения, увеличение содержания кишечных ферментов
Эндоскопия	Слизистая оболочка нормальной окраски, иногда незначительная гиперемия, наложения слизи	Атрофия, гиперемия, язвы, явления криппита , усиленного слизееобразования
Биопсия толстой кишки	Без патологии или признаки колопатии, иногда поверхностного воспаления	Воспалительные дистрофические, атрофические изменения слизистой оболочки
Иммунобиологическое состояние	Обычно без существенных изменений	Характерны снижения неспецифической резистентности , сенсibilизации к аутомикрорфлоре , в тяжелых случаях - аутоиммунные нарушения
Рентгенологические данные	Без патологии или спастическая гаустрация , неравномерная моторика, прерывистое наполнение кишки	Изменение рельефа слизистой оболочки кишки, утолщение стенок, иногда язвы , перипроцесс

Примечание: термин «дискинезии толстой кишки» практически идентичен синдрому раздраженной кишки (см. соответствующую главу).

4. Дифференциальная диагностика хронического неязвенного колита и рака толстой кишки.

В начальном, раннем периоде рака толстого кишечника характерных симптомов обычно нет, рак чаще всего протекает бессимптомно и обычно обнаруживается случайно при диспансерном обследовании, колоноскопии, **ректороманоскопии**, пальцевом исследовании прямой кишки. Эти исследования обычно предпринимаются по поводу какого-либо другого заболевания или хронического колита, которым пациент страдал много лет.

В дальнейшем развивается так называемый «общий интоксикационный синдром», проявляющийся нарастающей общей слабостью, снижением аппетита, похуданием, тяжестью после еды, неопределенными болями в животе, урчанием и вздутием живота, неустойчивым стулом. Эти симптомы весьма подозрительны в отношении рака толстой **кишки**, особенно если при этом имеются анемия, увеличение СОЭ, определяются слизь и кровь в кале, боли при дефекации.

Симптоматика рака толстого кишечника зависит от локализации опухоли.

Рак правой половины толстой кишки имеет следующие характерные проявления:

- кишечные кровотечения (клинически выраженные или скрытые) и **гипохромная** анемия;
- боли в правой половине живота постоянного характера;
- пальпируемая бугристая плотная опухоль в области слепой кишки или восходящего отдела поперечной ободочной кишки;
- отсутствие симптомов кишечной непроходимости (содержимое правой половины толстого кишечника достаточно жидкое и хорошо проходит через суженный отдел кишки).

Рак левой половины толстой кишки имеет следующую характерную симптоматику:

- схваткообразные боли в животе, чередование поносов и запоров;
- ограниченное вздутие левой половины живота, видимая на глаз перистальтика кишечника;
- картина частичной кишечной непроходимости (в связи с выраженным кольцевидным сужением просвета кишки);
- пальпируемая бугристая опухоль в левой половине толстой кишки;
- рак прямой кишки легко определяется при пальцевом ее исследовании;
- выделение крови с калом (в виде сукровицы или прожилок), слизи и гноя (обычно при распаде опухоли в прямой кишке);

- боли в области заднего прохода и затруднение дефекации (при опухоли прямой кишки);
- постоянно положительная реакция на скрытую кровь в кале.

Опухоль прямой и сигмовидной кишки хорошо выявляется при **ректороманоскопии**, а поперечной ободочной кишки и правой половины толстой кишки — с помощью колоноскопии. Во время исследования производят биопсию из всех подозрительных в отношении рака участков (не менее 3–4 кусочков) для гистологического подтверждения диагноза рака.

Важным методом диагностики рака толстой кишки является **ирригоскопия** (т.е. рентгеновское исследование толстой кишки с наполнением ее с помощью клизмы контрастным веществом — взвесью бария сульфата). Рак толстой кишки проявляется дефектом наполнения, неровностью контуров этого дефекта, нередко — кольцевидным сужением просвета кишки в месте опухоли.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Копрологический анализ, включая исследование на простейшие и гельминты.
3. Исследование кала на **дисбактериоз**.
4. УЗИ органов брюшной полости.
5. Ирригоскопия.
6. **Ректороманоскопия** (при **проктосигмоидите**).
7. **Колоноскопия**.
8. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки и гистологическое исследование **биоптатов**.
9. Пальцевое исследование прямой кишки.

Примеры формулировки диагноза

1. Хронический неязвенный колит постдизентерийный, преимущественно **сигмопроктит**, эрозивный, среднетяжелая форма, непрерывное течение, фаза обострения, нарушение моторной функции по гипермоторному типу, выраженная бродильная диспепсия.
2. Хронический неязвенный катаральный колит на почве **дисбактериоза** (протейный), преимущественно тифлит, легкая форма, рецидивирующее течение с нарушением моторной функции по **гипомоторному** типу.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием **некротизирующего** воспалительного процесса слизистой оболочки толстого кишечника с образованием язв, геморрагии и гноя.

Этиология и патогенез

Этиология НЯК неизвестна. Предположительными этиологическими факторами являются инфекция (**вирусы**, бактерии), нерациональное питание (диета с низким содержанием пищевых волокон). Многими последний фактор рассматривается как предрасполагающий к развитию болезни.

Основными патогенетическими факторами являются:

- **дисбактериоз** кишечника — нарушение нормального состава микрофлоры в толстом кишечнике, что оказывает местное токсическое и **аллергизирующее** влияние, а также способствует развитию неиммунного воспаления толстой кишки;
- нарушение **нейрогуморальной** регуляции функции кишечника, обусловленное дисфункцией вегетативной и **гастроинтестинальной** эндокринной системы;
- значительное повышение проницаемости слизистой оболочки толстой кишки для молекул белка и бактериальных антигенов;
- повреждение кишечной стенки и образование **аутоантигенов** с последующим образованием **аутоантител** к стенке кишечника. Антигены некоторых штаммов *E. Coli* индуцируют синтез антител к ткани толстой кишки;
- образование иммунных комплексов, локализующихся в стенке толстой кишки, с развитием в ней иммунного воспаления;
- развитие **внекишечных** проявлений болезни вследствие многогранной аутоиммунной патологии.

Этиопатогенез НЯК представлен на рис. 13.

Патоморфология

При НЯК развивается выраженный воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки. Прогрессирующая деструкция эпителия и слияние воспалительных инфильтратов обуславливают развитие язв слизистой оболочки.

У 70-80% больных развивается характерный признак НЯК — микроабсцессы крипт толстой кишки. При хроническом течении отмечаются **дисплазия** кишечного эпителия и фиброз стенки кишки.

Наиболее часто при НЯК поражаются **дистальные** участки ободочной кишки и прямая кишка, причем последняя вовлекается в

патологический процесс почти в 100% случаев. У 25% больных наблюдается развитие панколита.

Классификация

Классификация неспецифического язвенного колита приведена в табл. 25.

Табл. 25. Классификация неспецифического язвенного колита
(В. Д. Федоров, М. Х. Левитан, 1982; Ю. В. Балтайтис и соавт., 1986; Г. А. Григорьева, 1996)

Течение	Степень тяжести	Распространенность поражения	Активность воспаления (по данным эндоскопии)	Наличие осложнений
Молниеносное	Легкая	Тотальный колит с ретроградным илеитом или без него	Минимальная	Местные
Острое	Средняя		Умеренная	Системные
Хроническое рецидивирующее	степень тяжести	Левосторонний колит	Выраженная	
Хроническое непрерывное	Тяжелая	Дистальный колит (проктосигмоидит, проктит)		

Клиническая картина

Частота возникновения (первичная заболеваемость) составляет

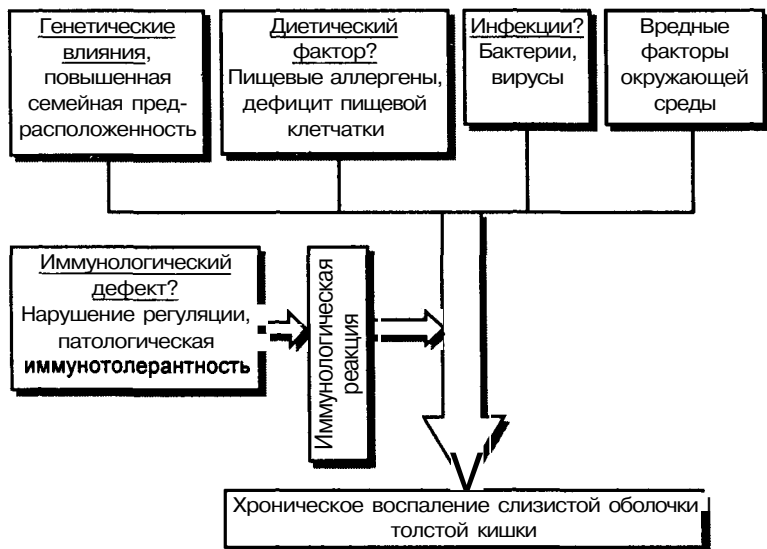


Рис. 13. **Этиопатогенез** неспецифического язвенного колита (Falk, 1998).

4-10 заболеваний на 100 000 жителей в год, встречаемость (численность больных) — 40-117 больных на 100 000 населения. У большинства больных заболевание впервые диагностируется в возрасте 15-30 лет.

Основными симптомами НЯК являются следующие.

1. *Диарея с кровью, слизью и гноем.* При выраженной клинической картине заболевания характерен частый жидкий стул с примесью крови, слизи, гноя. Стул до 20 раз в сутки, а при тяжелом течении до 30-40, преимущественно ночью и утром. У многих больных количество крови в кале бывает весьма значительным, иногда дефекация происходит почти чистой кровью. Количество крови, теряемой больными в течение суток, может составить от 100 до 300 мл. Каловые массы содержат большое количество гноя и могут иметь зловонный запах.

Начало заболевания может быть различным в зависимости от времени появления крови в кале; возможны следующие варианты:

- вначале появляется диарея, а через несколько дней слизь и кровь;
- заболевание сразу начинается с ректального кровотечения, при этом стул может быть оформленным или кашицеобразным;
- одновременно начинаются диарея и ректальное кровотечение, при этом у больных выражены остальные симптомы заболевания (боли в животе, интоксикация).

Диарея и кровотечение считаются основными клиническими проявлениями НЯК. Диарея обусловлена обширным воспалительным поражением слизистой оболочки толстой кишки и резким снижением ее способности **реабсорбировать** воду и натрий. Кровотечение является следствием изъязвления слизистой оболочки толстой кишки и развития рыхлой соединительной ткани с обильно развитой сосудистой сетью.

2. *Боли в животе.* Постоянный симптом НЯК. Боли носят схваткообразный характер и локализуются преимущественно в проекции отделов толстой кишки, чаще всего в области сигмовидной, поперечной ободочной, прямой кишки, реже — в области слепой кишки, в околопупочной области. Обычно боли усиливаются перед дефекацией и успокаиваются или ослабевают после стула. Возможно усиление боли после еды.

Следует заметить, что чрезвычайно сильные боли и симптомы перитонита для НЯК нехарактерны, так как воспалительный процесс при этом заболевании ограничивается слизистой оболочкой и **подслизистым** слоем. При осложненном течении НЯК воспалительный процесс распространяется на глубокие слои кишечной стенки (см. далее).

3. *Болезненность живота при пальпации.* Характерный признак **НЯК**. При пальпации определяется четко выраженная болезненность в области сигмовидной, поперечной ободочной и слепой кишки. Чем сильнее выражен воспалительный процесс в толстом кишечнике, тем значительнее боль при пальпации его отделов. Симптомов раздражения брюшины, мышечного напряжения при неосложненном течении заболевания, как правило, не наблюдается, однако при тяжелом течении возможно появление резистентное™ мышц передней брюшной стенки.
4. *Интоксикационный синдром.* Характерен для тяжелого течения **НЯК** и острых молниеносных форм заболевания. Синдром интоксикации проявляется резкой слабостью, адинамией, повышением температуры тела (нередко до высоких цифр), похуданием, снижением или даже полным отсутствием аппетита, тошнотой, состоянием депрессии, выраженной эмоциональной лабильностью, плаксивостью, раздражительностью.
5. *Синдром системных проявлений.* Системные проявления **НЯК** характерны для тяжелого течения заболевания и в некоторых случаях встречаются при форме средней тяжести. К типичным системным проявлениям относятся:
 - полиартрит — обычно поражаются голеностопные, коленные, **межфаланговые** суставы, интенсивность боли и степень ограничения движений в суставах, как правило, невелики. С наступлением ремиссии суставные изменения полностью исчезают, деформаций и нарушений функции суставов не развивается. У некоторых больных развиваются переходящий спондилоартрит и **сакроилеит**. **Сакроилеит** встречается чаще и протекает тяжелее при более обширных и тяжелых поражениях толстого кишечника. Симптомы **сакроилеита** могут предшествовать за много лет клиническим проявлениям **НЯК**;
 - узловатая эритема — развивается у **2-3%** больных, проявляется множественными узлами, чаще на **разгибательной** поверхности голени. Кожа над узлами имеет багрово-фиолетовую окраску, затем становится зеленоватой, желтоватой и далее приобретает нормальный цвет;
 - поражение кожи — возможно развитие гангренозной пиодермии (при тяжелом септическом течении заболевания); изъязвлений кожи; очагового дерматита; **постулезных** и **уртикарных** высыпаний. Особенно тяжело протекает гангренозная пиодермия;
 - поражения глаз — отмечены у **1.5-3.5%** больных, характерно развитие **ирита**, **иридоциклита**, **увеита**, **эписклерита**, кератита и даже **панофтальмита**;
 - поражения печени и **внепеченочных** желчных протоков имеют большое значение для оценки течения заболевания, тактики лечения и прогноза. При **НЯК** наблюдаются следующие формы

поражения печени: жировая дистрофия, портальный фиброз, хронический активный гепатит, цирроз печени. По данным Ю. В. Балтайтис и соавт. (1986), поражения печени практически не изменяются под влиянием консервативной терапии НЯК, а при тяжелых формах прогрессируют и приводят к развитию цирроза печени. После **колэктомии** изменения в печени регрессируют. Характерным **поражением внепеченочных** желчных путей является **склерозирующий холангит** (см. соответствующую главу);

- поражение слизистой оболочки **полости** рта характеризуется развитием **афтозного** стоматита, глоссита, гингивита, протекающих с очень сильными болями; возможен язвенный стоматит;
- нефротический синдром — редкое осложнение НЯК. Его симптоматика описана в гл. «*Нефротический синдром*»;
- аутоиммунный **тиреоидит** (его симптоматика изложена в соответствующей главе);
- аутоиммунная гемолитическая анемия.

Развитие синдрома системных проявлений обусловлено аутоиммунными нарушениями и отражает активность и тяжесть патологического процесса при язвенном колите.

6. *Дистрофический синдром.* Развитие дистрофического синдрома характерно для хронической формы, а также острого течения НЯК. Дистрофический синдром проявляется значительным похуданием, бледностью и сухостью кожи, **гиповитаминозами**, выпадением волос, изменениями ногтей.

Клинические формы течения

Большинство гастроэнтерологов различает следующие формы течения НЯК: острую (включая молниеносную) и хроническую (рецидивирующую, непрерывную).

Острое течение

Острая форма заболевания характеризуется быстрым развитием клинической картины, тяжестью общих и местных проявлений, ранним развитием осложнений, вовлечением в патологический процесс всей толстой кишки. Острое течение язвенного колита характеризуется тяжелой диареей, значительным кишечным кровотечением. При выраженной диарее выделения из прямой кишки почти не содержат кала, из прямой кишки выделяются кровь, слизь, гной, тканевой детрит каждые 15-20 минут. Развивается тяжелое истощение (потеря массы может достигать 40-50%). Больные **адинамичны**, бледны, резко выражены симптомы интоксикации (сухость кожи и слизистой оболочки полости рта; тахикардия; повышение температуры тела; отсутствие аппетита; тошнота). При пальпации живота отмечается выраженная болезненность отделов толстого кишечника. Для острого течения заболевания характерны

осложнения (токсическая **дилатация** толстой кишки, перфорация, перитонит — см. ниже).

Молниеносная форма (фульминантная) — является самым тяжелым вариантом течения НЯК и обычно требует хирургического лечения. Она характеризуется внезапным началом, бурным развитием клинической картины (иногда в течение нескольких дней или 1-2 недель). При молниеносной форме наблюдаются резко выраженная диарея, значительное кишечное кровотечение, высокая температура тела, тяжелая интоксикация, часто развиваются опасные для жизни осложнения. При молниеносной форме НЯК отмечается тотальное поражение толстой кишки и быстрое развитие системных проявлений заболевания.

Хронические формы

Хроническая непрерывная форма диагностируется, если через 6 месяцев после первоначальных проявлений не наступает ремиссии процесса (Ю. В. Балтайтис и соавт., 1986). При этой форме обострения следуют друг за другом часто, ремиссии очень нестабильные, кратковременные, быстро формируются системные проявления заболевания, часто развиваются осложнения.

Хроническая рецидивирующая форма встречается наиболее часто и характеризуется ремиссиями продолжительностью 3-6 месяцев и более, сменяющимися обострениями различной степени выраженности.

Степени тяжести

При НЯК тяжесть заболевания обусловлена степенью вовлечения в патологический процесс отделов толстого кишечника. Наиболее часто встречается **проктосигмоидит** (70% больных), изолированное поражение прямой кишки регистрируется у 5% больных, тотальный колит — у 16% пациентов.

В табл. 26 представлены степени тяжести НЯК.

Осложнения

1. *Перфорация толстой кишки.* Одно из наиболее тяжелых осложнений НЯК, наблюдается у 19% больных с тяжелым течением заболевания. Перфорировать могут язвы толстой кишки, возможны также множественные перфорации перерастянутой и истонченной толстой кишки на фоне ее токсической **дилатации**.

Перфорации происходят в свободную брюшную полость и могут быть прикрытыми.

Основными симптомами перфорации толстой кишки являются:

- появление внезапной резкой боли в животе;
- появление локального или распространенного напряжения мышц передней брюшной стенки;

- резкое ухудшение состояния больного и усугубление симптомов интоксикации;
- выявление свободного газа в брюшной полости при обзорной рентгеноскопии брюшной полости;
- появление или усиление тахикардии;
- наличие токсической зернистости **нейтрофилов**;
- выраженный лейкоцитоз.

Перитонит может развиваться без перфорации вследствие трансудации кишечного содержимого через истонченную стенку толстой кишки. Уточнить диагноз перфорации толстой кишки и перитонита можно с помощью лапароскопии.

2. **Токсическая дилатация толстой кишки.** Очень тяжелое осложнение, характеризующееся чрезмерным ее расширением. Развитию этого осложнения способствуют сужение **дистальных** отделов толстой кишки, вовлечение в патологический процесс нервно-мышечного аппарата кишечной стенки, **гладкомышечных** клеток кишки, потеря мышечного тонуса, токсемия, изъязвление слизистой оболочки кишки.

Развитию этого осложнения могут также способствовать **глюкокортикоиды, холинолитики**, слабительные средства.

Основными симптомами токсической **дилатации** толстой кишки являются:

- усиление болей **в животе**;
- уменьшение частоты стула (не считать это признаком улучшения состояния **больного!**);
- нарастание симптомов интоксикации, заторможенность больных, спутанность сознания;
- повышение температуры тела до 38-39°C;
- снижение тонуса передней брюшной стенки и прощупывание (пальпировать осторожно!) резко расширенного толстого кишечника;
- ослабление или исчезновение перистальтических **кишечных шумов**;
- выявление раздутых участков толстой кишки при обзорной рентгенографии брюшной полости.

Токсическая **дилатация** толстого кишечника имеет неблагоприятный прогноз. Летальность при этом осложнении 28-32%.

3. **Кишечное кровотечение.** Примесь крови в кале при **НЯК** является постоянным проявлением этого заболевания. О кишечном кровотечении как осложнении **НЯК** следует говорить, когда из прямой кишки выделяются сгустки крови. Источником кровотечения являются:

- **васкулиты** на дне и краях язв; эти **васкулиты** сопровождаются **фибриноидным** некрозом стенки сосудов;

Табл. 26. Степени тяжести неспецифического язвенного колита

Признаки	Легкая степень тяжести	Форма средней степени тяжести	Тяжелая форма
Распространенность поражения	Проктит, проктосигмоидит	Левостороннее, субтотальное	Субтотальное, тотальное
Количество дефекаций в сутки	Менее 4	5-6	Более 6
Примесь крови в кале	Прожилки крови	Значительное количество крови, смешанной с калом	Выделение кроваво-нисто-тканевого детрита без кала. Выделение сгустков крови
Изменения кишечной стенки	Небольшой отек слизистой оболочки, сосуды подслизистого слоя не просвечиваются, незначительная контактная кровоточивость, отсутствие крови и гноя в просвете кишки	Стек и набухание слизистой оболочки, отсутствие сосудистого рисунка, поверхностные язвы, покрытые фибрином, эрозии, воспалительные полипы, выраженная контактная кровоточивость, слизь и гной в просвете кишки в небольшом количестве	Резкий отек и контактная кровоточивость слизистой оболочки. Выраженная зернистость, язвы и эрозии слизистой оболочки, большое количество гнойно-кровянистого содержимого в просвете кишки
Потеря массы тела	Менее 10%	10-20%	Более 20%
Температура тела	Менее 37°C	37.1-38°C	Более 38°C
Частота пульса в 1 минуту	Менее 80	80-100	Более 100
Системные проявления (артралгии, увеит, иридоциклит, неврит, поражения кожи и др)	Нет	Могут быть	Есть
Местные осложнения	Нет	Нет	Есть
Общий белок сыворотки крови, г/л	Более 65	65-60	Менее 60
СОЭ, мм/ч	Менее 26	26-30	Больше 30
Hb, г/л	Более 111	105-111	Менее 105
Гематокрит	Более 0.35	0.25-0.34	Менее 0.25

- флебиты стенки кишки с расширением просвета вен слизистой, **подслизистой** и мышечных оболочек и разрывы этих сосудов (В. К. Гусак, 1981).

Клиническая картина выраженного кровотечения аналогична описанной в гл. «Осложнения язвенной болезни».

4. *Стриктуры толстой кишки.* Это осложнение развивается при длительности течения **НЯК** более 5 лет. **Стиктуры** развиваются на небольшом протяжении кишечной стенки, поражая участок длиной 2-3 см. Клинически они проявляются клиникой кишечной непроходимости различной степени выраженности. В диагностике этого осложнения важную роль играют **ирригоскопия** и фиброколоноскопия.
5. *Воспалительные полипы.* Это осложнение **НЯК** развивается у 35-38% больных. В диагностике воспалительных полипов большую роль играет **ирригоскопия**, при этом выявляются множественные дефекты наполнения правильной формы по ходу толстой кишки. Диагноз верифицируется с помощью колоноскопии и биопсии с последующим гистологическим исследованием **биоптатов**.
6. *Рак толстой кишки.* В настоящее время сформировалась точка зрения, что **НЯК** является предраковым заболеванием. Г. А. Григорьева (1996) указывает, что наибольший риск развития рака толстой кишки имеют пациенты с тотальными и субтотальными формами язвенного колита с длительностью заболевания не менее 7 лет, а также больные с левосторонней локализацией процесса в толстой кишке и продолжительностью болезни более 15 лет. Симптоматика рака толстой кишки изложена в гл. «Хронический неязвенный колит» (раздел «Дифференциальный диагноз»). Основой диагностики является колоноскопия с прицельной множественной биопсией слизистой оболочки толстой кишки.

Лабораторные и инструментальные данные

1. **ОАК.** Для **НЯК** характерно развитие анемии различной степени выраженности. При массивном кишечном кровотечении развивается острая постгеморрагическая анемия. При постоянной небольшой **кровопотере** при хроническом **течении заболевания** развивается хроническая **железодефицитная** анемия. У некоторых больных развивается аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная появлением **аутоантител** к эритроцитам. В анализе периферической крови при этом появляется **ретикулоцитоз**. Для острого течения и обострения хронической формы **НЯК** характерно развитие лейкоцитоза, значительного увеличения СОЭ.
2. **ОАМ.** При тяжелом течении заболевания и системных его проявлениях обнаруживаются **протеинурия**, микрогематурия.
3. **БАК:** снижается содержание общего **белка**, альбумина, возможно увеличение содержания **α_2 - и γ -глобулинов**, при поражении печени наблюдается **гипербилирубинемия**, увеличение активности **аланиновой аминотрансферазы**; при развитии **склерозирующего холангита** — **γ -глутамилтранспептидазы**; при разви-

тии **железодефицитной** анемии характерно снижение содержания железа.

4. **Копрологический** анализ. Степень воспалительно-деструктивного процесса в слизистой оболочке толстого кишечника отражается на выраженности изменений **копроцитограммы**. Для **НЯК** характерно обнаружение в кале при микроскопическом исследовании большого количества лейкоцитов, **эритроцитов**, больших скоплений клеток кишечного эпителия. Реакция на растворимый белок в кале (реакция Трибуле) резко положительна.

Бактериологическое исследование кала выявляет **дисбактериоз**:

- появление микроорганизмов протей, **гемолизирующих эшерихий**, стафилококков, грибов рода *Candida*;
- появление в большом количестве штаммов кишечной палочки со слабо выраженными ферментативными свойствами, **лактонегативных энтеробактерий**.

Макроскопически исследование кала выявляет характерные изменения — кашицеобразный или жидкий характер кала, кровь, большое количество слизи, гной.

5. Эндоскопическое исследование (**ректороманоскопия**, колоноскопия) и гистологическое исследование **биоптатов** оболочки толстой кишки.

П. Я. Григорьев и А. В. Вдовенко (1998) описывают эндоскопические изменения в зависимости от степени тяжести хронического **НЯК** следующим образом.

Легкая степень тяжести:

- диффузная гиперемия слизистой оболочки;
- отсутствие сосудистого рисунка;
- эрозии;
- единичные поверхностные язвы;
- локализация патологического процесса преимущественно в прямой кишке.

Форма средней тяжести:

- «зернистая» слизистая оболочка толстого кишечника;
- легкая контактная кровоточивость;
- множественные нессливающиеся поверхностные язвы неправильной формы, покрытые слизью, фибрином, гноем;
- локализация патологического процесса преимущественно в левых отделах толстой кишки.

Тяжелая форма:

- резко выраженное **некротизирующее** воспаление слизистой оболочки толстой кишки;
- выраженная гнойная экссудация;
- спонтанные кровоизлияния;

- микроабсцессы;
- псевдополипы;
- патологический процесс захватывает практически все отделы толстой кишки.

Колоноскопическое исследование выявляет также ригидность кишечной стенки, сужение толстой кишки.

При **гистологическом исследовании биоптатов** обнаруживается наличие воспалительных инфильтратов только в пределах слизистой оболочки и **подслизистого** слоя. В ранней стадии и периоде обострения язвенного колита в воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты, при длительном течении — плазматические клетки и **эозинофилы**. В области дна язв обнаруживаются грануляционная ткань, фибрин.

6. Рентгенологическое исследование толстой кишки (**ирригоскопия**). Для **НЯК** характерны отек, изменение рельефа (**зернистость**) слизистой оболочки толстой кишки, **псевдополипоз**, отсутствие **гаустрации**, ригидность, сужение, укорочение и утолщение кишки; язвенные дефекты. Зернистость слизистой оболочки считается ранним рентгенологическим признаком **НЯК**. В связи с отеком поверхность слизистой оболочки становится неровной.

В случае токсической **дилатации** толстой кишки **ирригоскопия** не проводится из-за опасности перфорации. В этой ситуации рекомендуется обзорная рентгенография брюшной полости, при этом нередко удается увидеть растянутые сегменты толстой кишки.

Дифференциальный диагноз

1. **Дизентерия**. В начале развития **НЯК** имеет общие черты с бактериальной дизентерией: острое начало, диарея с кровью, боли в животе, повышение температуры тела, интоксикация, иногда **полиартралгии**. Важнейшую роль в постановке диагноза дизентерии играет бактериологическое исследование кала — посев свежих испражнений на дифференциальные питательные среды (выделение **шигелл** возможно уже через 48-72 ч). Существуют экспресс-методы определения шигелл в испражнениях (с использованием люминесцентной микроскопии и реакции угольной агломерации), позволяющие сделать заключение о наличии возбудителя дизентерии уже через 2-3 ч.
2. **Амебиаз**. Сходство **НЯК** и амебиаза заключается в наличии диареи с примесью слизи и крови, повышении температуры тела, симптомах интоксикации. Характерными отличительными признаками амебиаза являются следующие:
 - кал в виде «малинового желе» (из-за примеси крови в кале);
 - скопление стекловидной слизи в кале в виде «лягушачьей икры»;

- обнаружение тканевой и **гистолитической** формы амебы в кале; кал следует исследовать не позднее **10-15** минут после дефекации);
 - характерная **ректороманоскопическая** картина: на фоне малоизмененной слизистой оболочки толстой кишки выявляются участки гиперемии, язвы различного размера с подрытыми краями, заполненные творожистыми некротическими массами; на стенке и в просвете толстой кишки большое количество слизи, смешанной с кровью;
 - обнаружение *Entamoeba histolytica* в биопсийном материале (в некротических массах, **окружающих** язвы слизистой оболочки).
3. **Гранулематозный колит** (болезнь Крона толстой кишки) — см. гл. «Болезнь **Крона**»).
 4. **Ишемический колит** — см. соответствующую главу.
 5. **Псевдомембранозный колит** — см. соответствующую главу.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Кoproлогический анализ: **копроцитограмма**, бактериологический анализ, исследование кала на дизентерию и **протозойную** инфекцию (амебиаз, **балантидиаз**).
3. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, глюкозы, натрия, калия, кальция, хлоридов.
4. Эндоскопическое исследование: **ректороманоскопия** (при **дистальных** формах заболевания), **фиброколоноскопия** (предпочтительнее) с биопсией слизистой оболочки толстой кишки.
5. Обзорная рентгенография брюшной полости: только при тяжелой форме заболевания для выявления признаков токсической **дилатации** толстой кишки.
6. **Ирригоскопия**: производится после стихания острых проявлений болезни при невозможности выполнить **колоноскопию** (при отсутствии подозрений в отношении токсической дилатации толстой кишки).
7. УЗИ органов брюшной полости.

Примеры формулировки диагноза

1. Неспецифический язвенный колит, острая форма, тяжелое течение, тотальное поражение толстой кишки, выраженная активность воспаления, токсическая **дилатация** толстой кишки.
2. Неспецифический язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, средняя степень тяжести, поражение левой половины толстого кишечника, умеренная активность воспаления, стриктура толстой кишки.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона — неспецифический воспалительный **гранулематозный** процесс, поражающий различные отделы **желудочнокишечного** тракта, но преимущественно тонкий и **толстый** кишечник, характеризующийся **сегментарностью**, рецидивирующим течением с образованием воспалительных инфильтратов, глубоких продольных язв, наружных и внутренних свищей, стриктур, **перианальных** абсцессов.

Заболевание впервые описал **Crohn** в 1932 г. Частота возникновения (первичная заболеваемость) составляет 2-4 случая на 100 000 жителей в год, распространенность (численность больных) — 30-50 больных на 100 000 жителей.

Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще в молодости. Первый пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 12 до 30 лет, второй — около 50 лет. Болезнь Крона чаще встречается среди евреев по сравнению с общей популяцией.

Этиология

Этиология болезни Крона неизвестна. Наиболее широко обсуждается инфекционная природа заболевания. Предполагается связь болезни Крона с вирусами, **хламидиями**, **иерсиниями**, нарушениями микробиоценоза кишечника (уменьшение количества **бифидобактерий** при одновременном увеличении числа патогенных **энтеробактерий**, анаэробных микроорганизмов, потенциально патогенных штаммов кишечной палочки). Однако **первопричинная** роль какого-либо инфекционного фактора в возникновении болезни Крона остается в настоящее время недоказанной. В последнее время большое внимание в развитии заболевания уделяется особенностям питания (недостаточное содержание растительной клетчатки в рационе и частое использование химических консервантов и красителей). Определенную роль играют генетические факторы. Приблизительно в 17% случаев болезнь Крона выявляется среди ближайших родственников больного.

Патогенез

В патогенезе болезни Крона ведущая роль отводится аутоиммунным механизмам. Предполагается, что при этом заболевании развивается аутоиммунный процесс, вырабатываются антитела класса **IgG** к **желудочнокишечному** тракту (прежде всего к толстому кишечнику) и появляются лимфоциты, **сенсibilизированные** к антигенам слизистой оболочки толстой кишки. В итоге развивается воспалительный процесс в пищеварительном тракте с появлением язв, некрозов, выраженной интоксикации, кишечных кровотечений и других симптомов заболевания. Для болезни Крона характерны также частые **внекишечные** проявления, обусловленные

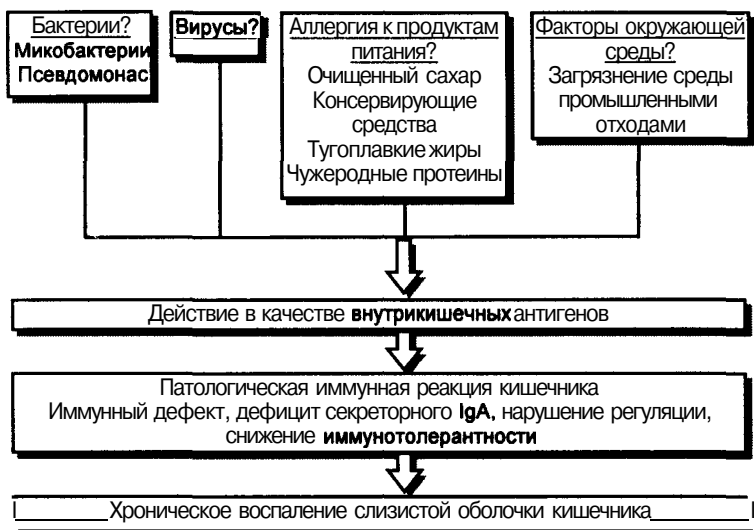


Рис. 14. *Этиопатогенез болезни Крона (по Falk).*

аутоиммунными механизмами. Большую роль в развитии болезни Крона играет также дефицит в кишечнике секреторного IgA.

Патогенез болезни Крона представлен на рис. 14.

Патоморфология

При болезни Крона в патологический процесс может быть вовлечен любой отдел **желудочнокишечного** тракта. Наиболее часто поражается терминальный отрезок подвздошной кишки (85-90%). Приблизительно у 45-50% больных воспалительный процесс локализуется одновременно в подвздошной и восходящей ободочной кишке; поражение прямой кишки наблюдается в 20% случаев; одной лишь ободочной — у 20% (**гранулематозный** колит). Очень редко в патологический процесс вовлекается пищевод (у 0.5% больных), желудок (в 6% случаев).

Первыми макроскопическими признаками болезни Крона являются маленькие очаговые «афтоидные» изъязвления слизистой оболочки. В дальнейшем воспалительный процесс прогрессирует и вовлекает все слои кишечной стенки (**трансмуральное** воспаление), пораженная стенка кишки становится отечной, значительно утолщается. На слизистой оболочке пораженной кишки появляются глубокие извитые и линейные изъязвления. Наличие множественных изъязвлений с отеком слизистой оболочки между ними создает характерную картину «булыжной мостовой», что хорошо заметно при эндоскопическом исследовании. В патологический процесс вовлекаются также и соответствующие отделы брыжейки, она значительно утолщается, ее жировая ткань распространяется

на серозную поверхность кишки. Характерно увеличение **мезентериальных** лимфоузлов.

Трансмуральное воспаление кишки, глубокие язвы, отек, фиброз обуславливают местные осложнения болезни Крона — непроходимость, наружные и внутренние свищи, абсцессы брыжейки.

Характерными микроскопическими проявлениями болезни Крона являются:

- поражение всех слоев кишечной стенки;
- отек и инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками **подслизистого** слоя;
- гиперплазия лимфатических фолликулов, **пейеровых** бляшек;
- гранулемы, состоящие из крупных эпителиальных клеток, многоядерных клеток Ланганса без признаков **казеозного** распада (**саркоидоподобные** гранулемы).

При болезни Крона пораженные участки кишечника чередуются с нормальными.

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от локализации и распространенности процесса, от варианта течения — острое или хроническое.

Острая форма болезни Крона

Острая форма болезни Крона наблюдается реже. Как правило, при этом патологический процесс локализуется в терминальном отрезке подвздошной кишки. Характерными клиническими признаками острой формы болезни Крона являются:

- нарастающие боли в правом нижнем квадранте живота;
- тошнота, рвота;
- понос, нередко с примесью крови;
- метеоризм;
- повышение температуры тела, часто с ознобом;
- утолщенный болезненный терминальный отрезок подвздошной кишки;
- лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Хроническая форма болезни Крона

Хроническая форма болезни Крона встречается наиболее часто. Ее проявления различны в зависимости от локализации воспалительного процесса.

Тонкокишечная локализация

Клиническую симптоматику этой формы можно разделить на группу общих и местных симптомов.

Общие симптомы обусловлены интоксикацией и синдромом **мальабсорбции** и включают: слабость, недомогание, снижение работоспособности, повышение температуры тела до **субфебрильной**, похудание, отеки (за счет потери белка), гиповитаминоз (кровоточивость десен, трещины в углах рта, **пеллагрозный** дерматит, ухудшение сумеречного зрения), боли в костях и суставах (обеднение солями кальция), трофические нарушения (сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей), недостаточность надпочечников (пигментация кожи, гипотония), щитовидной железы (заторможенность, одутловатость лица), половых желез (нарушение менструации, импотенция), **паращитовидных** желез (тетания, остеомалация, переломы костей), гипопфиза (**полиурия** с низкой плотностью мочи, жажда).

Местные симптомы:

1. Периодические, а позже постоянные тупые боли (при поражении **12-перстной** кишки — в правой **эпигастральной** области, тощей кишки — в левой верхней и средней части живота, подвздошной кишки — в правом нижнем квадранте живота).
2. Стул полужидкий, жидкий, пенистый, иногда с примесью слизи, крови.
3. При **стенозировании** кишки — признаки частичной кишечной непроходимости (схваткообразные боли, тошнота, рвота, задержка газов, стула).
4. При пальпации живота — болезненность и опухолевидное образование в терминальном отделе подвздошной кишки, при поражении остальных отделов — боли в околопупочной области.
5. Формирование свищей внутренних, открывающихся в брюшную полость (межплетевых, между подвздошной и слепой кишкой, желчным и мочевым пузырем), и наружных, открывающихся в поясничную и паховую области.
6. Возможны кишечные кровотечения (мелена).

С учетом вышеописанной симптоматики целесообразно выделять *четыре основных типа регионарного энтерита* (Walfish, 1992):

- **воспалительный** — характеризуется болью в правом нижнем квадранте живота и болезненностью при пальпации этой области (особенно **ileum terminalis**), что при выраженной симптоматике напоминает острый аппендицит;
- **обструктивный** — развивается при стенозировании кишечника, появляется симптоматика рецидивирующей частичной непроходимости с сильными спастическими болями в животе, его вздутием, запором и рвотой;
- **диффузный энтероилеит** — характеризуется болями в правой подвздошной области, болезненностью при пальпации в околопупочной и правой подвздошной области; иногда симптоматикой

частичной кишечной непроходимости; постепенно развивается снижение массы тела и даже выраженное истощение;

- *абдоминальные свищи и абсцессы* — обнаруживаются обычно на поздних стадиях болезни, сопровождаются лихорадкой, болями в животе, общим истощением. Свищи могут быть **кишечно-кишечными, кишечно-мочепузырными, кишечно-затрачечными, кишечно-кожными.**

Локализация в толстой кишке (гранулематозный колит)

Основные клинические симптомы:

1. Боли в животе схваткообразного характера, возникающие после еды и перед дефекацией. Возможны также постоянные боли при движениях, наклонах туловища (обусловлены развитием спаечного процесса). Боли локализуются по ходу толстого кишечника (в боковых и нижних отделах живота).
2. Выраженная диарея (жидкий или кашицеобразный стул до 10-12 раз в сутки с примесью крови). У некоторых больных бывают выраженные позывы к дефекации ночью или под утро.
3. Бледность, сухость **кожи**, снижение ее **тургора** и эластичности.
4. При осмотре живота выявляется снижение тонуса мышц передней брюшной стенки, пальпация по ходу толстой кишки сопровождается значительной болезненностью. Сигмовидная кишка чаще всего определяется в виде жгута, что объясняется инфильтрацией ее стенки.
5. У 80% больных отмечаются анальные трещины. Особенности, отличающие их от обычных трещин: различная локализация, часто множественный характер, значительно меньшая болезненность, вялость грануляций, отсутствие ригидных рубцовых краев, спазм сфинктера.
6. При пальцевом исследовании в случае вовлечения в процесс стенок анального канала пальпируются отечные ткани, часто можно определить снижение тонуса сфинктера. После извлечения пальца наблюдается зияние ануса и подтекание кишечного содержимого, обычно гнойно-кровянистого характера. При наличии трещин и свищей, особенно с обширными гнойными **ишиоректальными** затеками, возможна полная деструкция волокон жома.
7. Важный диагностический признак — свищи, связанные с кишечником, и инфильтраты брюшной полости. Свищи прямой кишки при болезни Крона даже при длительном существовании редко сопровождаются рубцеванием и чаще всего бывают окружены инфильтрированными тканями с **полиповидно** измененной, инфильтрированной слизистой оболочкой в области внутреннего отверстия и вялыми **«губовидно-выступающими»** наружу грануляциями вокруг наружного отверстия.

Иногда болезнь проявляется только вялотекущей язвой анального канала с частым переходом на кожу.

Свищи могут быть внутренними (межкишечными, **кишечно-пузырными, желудочнокишечными** и др.) и **наружными**, исходящими из различных участков пищеварительного тракта. Причиной образования свищей является **трансмуральный** воспалительный процесс с вовлечением серозного покрова, обуславливающего образование спаек между близлежащими органами. Поскольку в случае воспаления обычно имеется изъязвление до типу язв-трещин, глубоко проникающих в стенку кишки, а иногда и за ее пределы, то как раз в этом месте образуются **пенетрации** с развитием внутренних или наружных свищей.

Инфильтраты брюшной полости представляют собой неподвижные, болезненные образования, обычно фиксированные к задней или передней брюшной стенке. Наиболее типична локализация инфильтрата в правой подвздошной области, нередко в области рубца после **аппендэктомии**. В связи с частым прорывом гноя в окружающую клетчатку и переходом воспалительного процесса на окружающие ткани, клиническая картина дополняется симптомами **proas-синдрома**.

В зависимости от локализации патологического процесса различают илеоколит, колит, анальную форму. Процесс может захватывать один или несколько участков кишки (одно- или многоочаговое поражение) и протекать по типу язвенного, склеротического или свищевого варианта.

Сочетанное поражение тонкой и толстой кишки

Эта форма болезни Крона проявляется сочетанием симптомов, присущих терминальному **илеиту**, и симптомов поражения толстой кишки. Г. А. Григорьева (1994) указывает, что при локализации патологического процесса в подвздошной кишке и правых отделах толстой кишки преобладают боли в правой половине живота и **субфебрильная** температура тела; у части больных наблюдаются симптомы **мальабсорбции**. При диффузном поражении толстой кишки в сочетании с поражением терминального отдела подвздошной кишки в клинической картине доминирует симптоматика тотального колита.

Локализация в верхних отделах желудочнокишечного тракта

Изолированные поражения верхних отделов желудочнокишечного тракта при болезни Крона встречаются очень редко, часто имеется сочетание этой локализации с поражением тонкой и толстой кишки.

Клиническая картина болезни Крона с локализацией патологического процесса в **пищеводе**, желудке, **12-перстной** кишке на начальных этапах напоминает клинику, соответственно, хронического **эзофагита**, хронического гастрита, дуоденита. При поражении желудка и 12-перстной кишки клинические проявления могут

быть сходны с клиникой язвенной болезни желудка и **12-перстной** кишки (язвенно-подобный синдром), причем в рвотных массах часто бывает примесь крови. По мере **прогрессирования** заболевания присоединяются слабость, **субфебрильная** температура тела, похудание, анемия.

Внекишечные проявления

Внекишечные проявления болезни Крона Walfish (1992) подразделяет на три основные группы.

1. Проявления, соответствующие активности патологического процесса в кишечнике, обусловленные иммунобиологическими процессами и активацией микробной флоры: периферический артрит, **эписклерит**, **афтозный** стоматит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия. Эти осложнения наблюдаются чаще при поражении толстого кишечника.
2. Проявления, которые предположительно генетически связаны с генотипом **HLA B27**: **анкилозирующий спондилоартрит**, **сакроилеит**, **увеит**, первичный **склерозирующий холангит**.
3. Поражения, непосредственно связанные с патологией самого кишечника:
 - почечные камни, возникающие в связи с нарушением обмена мочевой **кислоты**, ощелачивания мочи и избыточного всасывания в кишечнике **оксалатов**;
 - синдром **мальабсорбции**;
 - желчные камни, образующиеся в связи с нарушением реабсорбции желчных солей в подвздошной кишке;
 - вторичный **амилоидоз**, развивающийся на фоне длительного воспалительного и гнойного процесса.

Осложнения

К осложнениям болезни Крона относятся: перфорация изъязвлений, острая токсическая **дилатация** толстой кишки (ее клиника описана в гл. «*Неспецифический язвенный колит*»), кишечное кровотечение, свищи, стриктуры кишки. Перфорация изъязвлений чаще бывает прикрытой в связи с поражением серозной оболочки кишки и образованием спаек с сальником и петлями кишечника.

Массивные кровотечения проявляются в зависимости от локализации рвотой «кофейной гущей», меленой или алой кровью при дефекации. Кровотечения обусловлены изъязвлением кишки и повреждением крупного сосуда.

Стриктуры тонкой и толстой кишки наблюдаются приблизительно в 20-25% случаев. Они проявляются схваткообразными болями в животе, метеоризмом, запорами, клиникой частичной кишечной непроходимости.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Эти изменения наиболее выражены в активной фазе болезни.
2. ОАМ: без существенных изменений. В активной фазе возможно появление **протеинурии**, микрогематурии.
3. БАК: снижение содержания альбумина, железа, увеличение α_2 - и γ -глобулинов, **аланиновой аминотрансферазы**, иногда билирубина.
4. Иммунологический анализ крови: увеличение количества иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, снижение количества **T-лимфоцитов-супрессоров**.
5. Копрологический анализ: макроскопически определяются примеси крови и слизи, при отсутствии явно видимой крови — повышенное количество эритроцитов, всегда положительная реакция на скрытую кровь (р. **Греггерсена**) и растворимый белок (р. Трибуле), много эпителиальных клеток и лейкоцитов.
6. ФЭГДС: позволяет выявить поражение верхних отделов **желудочнокишечного** тракта. Поражение пищевода наблюдается крайне редко, проявляется картиной воспаления слизистой оболочки пищевода, иногда его изъязвлением. Диагноз уточняется с помощью гистологического исследования **биоптатов** слизистой оболочки пищевода. Поражение желудка наблюдается всего лишь у 5-6,5% больных, причем наиболее характерно изолированное поражение **антрального** отдела желудка или **сочетанное** поражение желудка и начального отдела **12-перстной** кишки. Однако возможно не первоначальное поражение желудка, а вовлечение его в патологический процесс при далеко зашедшем поражении кишечника (терминальная стадия болезни). Поражение желудка проявляется **инфильтративным** воспалительным процессом с изъязвлением в центре. Диагноз уточняется с помощью гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.
7. Эндоскопическое исследование кишечника (**ректороманоскопия**, колоноскопия). **Ректороманоскопия** информативна в тех случаях, когда в патологический процесс вовлечена прямая кишка (у 20% больных). Наиболее значима **фиброколоноскопия** с биопсией слизистой оболочки кишечника. Эндоскопическая картина зависит от периода и активности процесса.

В начальной стадии заболевания на фоне тусклой (не блестящей) слизистой оболочки видны эрозии-афты, окруженные белесоватыми грануляциями. На стенках кишки в просвете ее видны слизь и гной. По мере **прогрессирования** заболевания и нарастания активности процесса слизистая оболочка неравномерно утолщается, приобретает белесоватый вид, появляются большие язвы (поверхностные или глубокие), чаще продольно расположенные, отмечается сужение просвета кишки (картина

«булыжной мостовой»). В период наибольшей активности воспалительный процесс распространяется на все слои кишечной стенки, включая серозную оболочку, и образуются свищи.

В дальнейшем на месте язв-трещин образуются **рубцовые сужения**.

8. Микроскопическое исследование **биоптатов** слизистой оболочки: биопсия должна проводиться так, чтобы в **биоптат** попал участок **подслизистого** слоя, потому что при болезни Крона процесс начинается именно в нем и далее распространяется **трансмурально**. Микроскопически выявляются следующие особенности патологического процесса:
 - в наибольшей степени поражается **подслизистый** слой, в меньшей степени — слизистая оболочка;
 - воспалительно-клеточный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами, **эозинофилами**, на фоне которых определяются **саркоидоподобные** гранулемы с гигантскими клетками **Ланганса**.
9. Рентгенологическое исследование кишечника: **ирригоскопия** производится при отсутствии ректального кровотечения. Характерными признаками болезни Крона являются:
 - сегментарность поражения толстой кишки;
 - наличие нормальных участков кишки между пораженными сегментами;
 - неровный контур кишки;
 - продольные язвы и рельеф слизистой, напоминающий «булыжную мостовую»;
 - сужение пораженных участков кишки в виде «шнура»;

Рентгенологическое исследование тонкой кишки наиболее целесообразно проводить с введением бария через зонд за связку Трейца (П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко, 1998). Рентгенологические признаки поражения тонкой кишки те же, что и толстого кишечника.

10. Лапароскопия: проводится преимущественно с целью дифференциальной диагностики. Пораженные отделы кишечника, прежде всего терминальный отдел подвздошной кишки, выглядят **гиперемированными**, утонченными, отечными; отмечаются также уплотнение и увеличение **мезентериальных** лимфатических узлов.

Дифференциальная диагностика

Болезнь Крона приходится дифференцировать практически со всеми заболеваниями, протекающими с болями в животе, диареей с примесью крови и снижением массы тела, а также **амебиазом**, дизентерией (см. гл. «Неспецифический язвенный колит»), **псевдомембранозным** и **ишемическим** колитом (см. соответствующие

главы), туберкулезом и раком кишечника (основные признаки этих заболеваний изложены в гл. «Хронический неязвенный **колит**»).

Форма болезни Крона с преимущественным поражением терминального отрезка подвздошной кишки требует дифференциальной диагностики с **иерсиниозом**. В этом случае важнейшим диагностическим тестом является динамика титров специфических антииерсиниозных антител, диагностически значимыми считаются титры не ниже 1:160 (антитела обычно выявляются в сыворотке крови на **7-14** день).

Дифференциальная диагностика болезни Крона и неспецифического язвенного колита представлена в табл. 27.

Табл. 27. *Дифференциально-диагностические различия болезни Крона и неспецифического язвенного колита*

Признаки	Болезнь Крона с локализацией в толстой кишке (гранулематозный колит)	Неспецифический язвенный колит
Глубина поражения стенки кишки	Трансмуральное поражение	Воспалительный процесс локализуется в слизистой оболочке и в подслизистом слое
Кровавый стул	Может быть, но реже, чем при неспецифическом язвенном колите	Типичный признак
Поражение прямой кишки	Редко (в 20% случаев)	Очень часто
Патологические изменения вокруг анального отверстия	Характерны	Бывают редко
Наружные и внутренние свищи	Характерны	Не характерны
Определение при пальпации живота опухолевидного образования (спаянные сращения петель)	Характерно	Не характерно
Поражение илеоцекальной области	Очень характерно	Не характерно
Резидив после хирургического лечения	Наблюдается часто	Как правило, не бывает
Эндоскопические данные:		
Афты	Типичны	Нет
Продольные язвы	Типичны	Не характерны
Непрерывное поражение	Редко	Характерно
Микроскопия биоптатов кишки — наличие эпителиоидной (саркоидоподобной) гранулемы	Типичный признак	Не характерно

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ: макроскопическая оценка, копроцитограмма, бактериологическое исследование, анализ кала на наличие простейших.
3. БАК: определение содержания общего белка, белковых фракций, **аминотрансфераз**, билирубина, **железа**, натрия, калия, кальция, мочевой кислоты.
4. УЗИ органов брюшной полости и почек.
5. ФЭГДС.
6. **Ректороманоскопия, колоноскопия** с биопсией и микроскопическим исследованием **биоптатов**.
7. **Ирригоскопия**.
8. Иммунологический анализ крови: определение содержания в крови иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, количества В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, ревматоидного фактора, волчаночных клеток.

ОСОБЫЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКИХ КОЛИТОВ

Коллагеновый колит

Коллагеновый колит — воспалительное заболевание толстого кишечника, характеризующееся интенсивным развитием коллагена в слизистой оболочке.

Чаше болеют женщины (в 10 раз чаще мужчин) преимущественно в возрасте 45-55 лет. Этиология заболевания неизвестна. В патогенезе имеет значение **иммуновоспалительный** процесс.

Основными признаками заболевания являются диарея, боли, главным образом в правой части толстой кишки (прямая кишка может не вовлекаться в воспалительный процесс). Эндоскопически выявляется картина воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

В постановке диагноза ведущая роль принадлежит исследованию **биоптата**. В биоптате выявляется широкая непрерывная полоса коллагена длиной 10-15 мкм и более под межжелезистой поверхностью эпителия. Характерно также увеличение количества моноцитов, лимфоцитов, тучных, плазматических клеток и **эозинофилов** в собственной пластинке и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном эпителии. Имеются сообщения о развитии болезни Крона у больных **коллагеновым** колитом. Описаны случаи развития язвенного колита вслед за коллагеновым.

Эозинофильный энтероколит (или гастроэнтерит)

Эозинофильный энтероколит (или гастроэнтерит) является проявлением аллергической реакции I типа на пищевой аллерген, определить который удается далеко не всегда. Наиболее часто заболевают лица в возрасте 30-45 лет. Поражаются преимущественно желудок и тонкая кишка, иногда — толстая кишка, чаще всего слепая. Основными клиническими симптомами являются: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, возможно обнаружение примеси крови в кале.

В **биоптатах** слизистой оболочки пораженных органов наблюдается картина воспаления, которое может быть даже **трансмуральным**, что сближает это заболевание с болезнью Крона. Кроме того, чрезвычайно характерна выраженная **эозинофильная** инфильтрация. В отличие от болезни Крона при **эозинофильном** колите не наблюдается изъязвлений и гранулем. Характерным признаком является **эозинофилия**.

Лимфоцитарный колит

Лимфоцитарный колит — воспалительное заболевание толстого кишечника, характеризующееся **лимфоидной** инфильтрацией слизистой оболочки.

Этиология заболевания неизвестна, одинаково часто болеют мужчины и женщины. Клинические проявления те же, что и при **коллагеновом** колите. Характерной особенностью заболевания является выраженная **мононуклеарная** воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой **оболочки**, а также диффузная инфильтрация как поверхностного эпителия, так и эпителия крипт большим количеством межэпителиальных лимфоцитов и **нейтрофилов**. В нормальной слизистой оболочке толстой кишки присутствует менее 5 межэпителиальных лимфоцитов на 100 клеток поверхностного эпителия. При лимфоцитарном колите число межэпителиальных лимфоцитов составляет 15-20 на 100 клеток поверхностного эпителия и более, при всех других воспалительных процессах не больше 10.

Хронический колит при дивертикулярной болезни

Хронический колит при дивертикулярной болезни — воспалительный процесс в сигмовидной кишке, пораженной дивертикулярной болезнью.

Заболевание встречается у пожилых людей. Больные жалуются на кровавый стул, боли в левой подвздошной области в проекции сигмовидной кишки. При пальпации живота определяется болезненность в области сигмовидной кишки. При **ректороманоскопии** обнаруживается сливная или очаговая зернистость и рыхлость слизистой оболочки сигмовидной кишки, наиболее выраженная вокруг устья дивертикула. **Проксимальнее** и **дистальнее** сигмовидной кишки слизистая оболочка толстой кишки не изменена. При гистологическом исследовании могут обнаруживаться признаки болезни Крона, что не исключает одновременное сосуществование двух заболеваний.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КИШЕЧНИКА

Ишемическая болезнь кишечника (абдоминальная **ишемическая** болезнь) — острая или хроническая недостаточность кровоснабжения в бассейнах чревной, верхней или нижней **мезентериальных** (брыжеечных) артерий, приводящая к недостаточности кровотока в отдельных участках или во всех отделах кишечника.

Этиология и патогенез

Основными причинами ишемической болезни кишечника являются:

- атеросклероз, локализующийся в устьях соответствующих артерий (самая частая причина);
- системные **васкулиты** (неспецифический **аортоартериит**, **облитерирующий тромбангиит** Бюргера, узелковый **панартериит** и др.);
- системные заболевания соединительной ткани;
- **фиброзно-мышечная дисплазия**;
- аномалии развития сосудов (гипоплазия);
- **сдавление** сосудов извне (опухоль, спаечный процесс, увеличенные лимфатические узлы);
- инфекционный эндокардит;
- сепсис;
- наследственная гемолитическая (**микросфероцитарная**) анемия;
- **полицитемия** и др.

Нарушение кровоснабжения различных отделов кишечника приводит к выраженным дистрофическим, **ишемическим** (различной степени выраженности) изменениям кишечной стенки и (как высшая степень ишемии) некрозу кишки.

Классификация

Boley и соавт. (1978) предлагают следующую классификацию нарушений **мезентериального** кровообращения:

1. Острая **мезентериальная** ишемия.
 - 1.1. **Неокклюзивная** мезентериальная ишемия.
 - 1.2. Эмболия верхней **мезентериальной** артерии.
 - 1.3. Тромбоз верхней мезентериальной артерии.
 - 1.4. Локальная сегментарная ишемия.
2. Хроническая мезентериальная ишемия («абдоминальная ангина»)
3. Ишемия толстой кишки:
 - обратимая **ишемическая колопатия**;
 - проходящий язвенный **ишемический** колит;

- хронический язвенный **ишемический** колит;
- стриктура толстой кишки;
- гангрена толстой кишки.

Далее излагается диагностика наиболее важных для терапевтов форм **ишемической** болезни кишечника.

Острая мезентериальная ишемия

Эмболия верхней мезентериальной артерии

Верхняя мезентериальная артерия кровоснабжает всю тонкую кишку, слепую, восходящую и частично поперечную ободочную кишки.

Наиболее частыми источниками эмболии верхней мезентериальной артерии являются тромбы в левом предсердии, на протезированных или патологически измененных клапанах (митральном или аортальном), частицы **атероматозных** бляшек.

Основные клинические признаки эмболии верхней мезентериальной артерии:

- внезапная острая боль в области пупка или правом верхнем квадранте живота;
- холодный липкий пот;
- рвота;
- понос (появляется **несразу**, иногда через несколько часов);
- кишечное кровотечение (выделение из заднего прохода крови или слизи, окрашенной кровью) — является признаком инфаркта слизистой оболочки кишки; появляется спустя несколько часов;
- выраженное вздутие живота, небольшая болезненность брюшной стенки при пальпации;
- появление симптомов раздражения брюшины при **прогрессировании** патологического процесса (выраженное напряжение брюшной стенки), что свидетельствует о некрозе всех слоев кишечной стенки и развитии перитонита; в этот период исчезают кишечные шумы;
- наличие сосудистого шума в **эпигастрии**;
- падение артериального давления, тахикардия;
- повышение температуры тела;
- выраженный лейкоцитоз;
- повышенная **пневматизация** кишечных петель на обзорной рентгенограмме брюшной полости;
- окклюзия верхней мезентериальной артерии, выявляемая при **чрескожной чрезбедренной** ретроградной ангиографии. О необходимости ее выполнения нет единого **мнения**, однако, многие хирурги считают данную диагностическую процедуру необходимой.

Тромбоз верхней мезентериальной артерии

Наиболее частая причина — распространенный атеросклероз.

Клиническая картина тромбоза верхней **мезентериальной** артерии в основном аналогична описанной выше клинике эмболии, однако тромбоз отличается тем, что боли в животе менее интенсивные, не носят схваткообразного характера. **Мезентериальный** тромбоз может определенное время протекать латентно. Однако в дальнейшем по мере нарастания ишемии кишечника клиническая симптоматика также нарастает, развиваются инфаркт кишки и клиника перитонита, исчезают кишечные шумы.

Неокклюзивная мезентериальная ишемия

Одной из основных **причин**, вызывающих развитие **неокклюзивной** мезентериальной ишемии, является сердечная недостаточность различной этиологии.

Клиническая картина **неокклюзивной** мезентериальной ишемии сходна с клиникой эмболии и тромбоза верхней мезентериальной артерии. Однако все клинические проявления выражены значительно меньше, в том числе болевой синдром. Характерны поносы, урчание в животе, метеоризм, похудание.

Тромбоз брыжеечных вен

Тромбоз брыжеечных вен может привести к острой ишемии кишечника. Клиническая картина характеризуется следующими проявлениями:

- нерезко выраженная и нечетко локализованная боль в животе;
- вздутие живота;
- диарея;
- **субфебрильная** температура тела;
- усиление болей и локализация их в **эпигастрии** или околопупочной области, появление симптомов перитонита, нарастающий лейкоцитоз — признаки, указывающие на развитие инфаркта кишечника;
- расширение петель кишечника при обзорной рентгенографии органов брюшной полости.

Для диагностики всех форм острой мезентериальной ишемии в настоящее время применяют лапароскопию.

Хроническая мезентериальная ишемия

(«абдоминальная ангина»)

Основные причины хронической мезентериальной ишемии — **облитерирующий** атеросклероз и неспецифический **аортоартериит**. Наиболее часто поражаются чревный ствол и верхняя мезентериальная артерия, поражение нижней мезентериальной артерии наблюдается реже.

Большое практическое значение имеет классификация хронической **мезентериальной** ишемии Б. В. Петровского и соавт. (1985), согласно которой **выделяют** три стадии:

/ *стадия* — относительная компенсация. На этой стадии дисфункция желудочно-кишечного тракта незначительная и заболевание выявляется случайно при обследовании больных по какому-либо другому поводу;

// *стадия* (субкомпенсация) — характеризуется выраженной дисфункцией **кишечника**, болью в животе после приема пищи;

/// *стадия* (декомпенсация) — проявляется дисфункцией кишечника, постоянными болями в животе, прогрессирующим похуданием.

Клиническая картина

Первые клинические проявления хронической мезентериальной ишемии появляются во II стадии по классификации Б. В. Петровского.

Ведущими клиническими симптомами являются следующие:

1. *Боль в животе.* Боль при хронической мезентериальной ишемии многими обозначается как «брюшная жаба», «абдоминальная перемежающаяся хромота». Основные ее черты:
 - четко связана с приемом пищи, возникает через 20-40 минут после еды;
 - не имеет четкой локализации (может ощущаться в эпигастрии, вокруг пупка, в проекции толстого кишечника);
 - носит схваткообразный, спастический характер;
 - купируется нитратами и спазмолитиками в начальном периоде;
 - значительно усиливается при **прогрессировании** патологического процесса в **мезентериальных** артериях.
2. *Дисфункция кишечника.* Хроническая ишемия кишечника приводит к его дисфункции, что проявляется выраженным метеоризмом и урчанием в животе после еды, запором; при длительном течении заболевания появляется диарея.
3. *Аускультативные признаки абдоминальной ишемии.* Характерные признаки мезентериальной ишемии обнаруживаются при **аускультации** живота:
 - систолический шум в точке, расположенной на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком (проекция верхней мезентериальной артерии);
 - усиление кишечных перистальтических шумов после еды.
4. *Прогрессирующее похудание больных.* При выраженной мезентериальной ишемии отмечается снижение массы тела больных. Это обусловлено отказом больных от еды (так как прием пищи

вызывает значительные боли в животе) и нарушением всасывательной способности кишечника.

- Данные **аортоангиографии**. Аортоангиография позволяет верифицировать диагноз **мезентериальной** ишемии (обнаруживается сужение и **престенотическое** расширение, деформация верхней или нижней мезентериальной артерии).

Ишемический колит

Ишемический колит — хроническое воспаление толстого кишечника, обусловленное его ишемией.

Кровоснабжение толстого кишечника обеспечивается верхней и нижней **мезентериальными** артериями. Верхняя **мезентериальная** артерия **кровоснабжает** всю тонкую, слепую, восходящую и частично поперечную ободочную кишки; нижняя мезентериальная артерия — левую половину толстой кишки.

При ишемии толстого кишечника значительное количество заселяющих его микроорганизмов способствует развитию воспаления в стенке кишки (возможна даже **транзиторная** бактериальная инвазия). Воспалительный процесс, обусловленный ишемией стенки толстой кишки, далее приводит к развитию в ней соединительной ткани и даже формированию фиброзной стриктуры.

Наиболее постоянно при **ишемическом** колите поражаются сегментарный изгиб и левые отделы ободочной кишки.

Сравнительная частота **ишемического** поражения различных участков толстой кишки показана на рис. 15.

Клиническая картина

- Боли в животе.** Болевые ощущения в животе проявляются

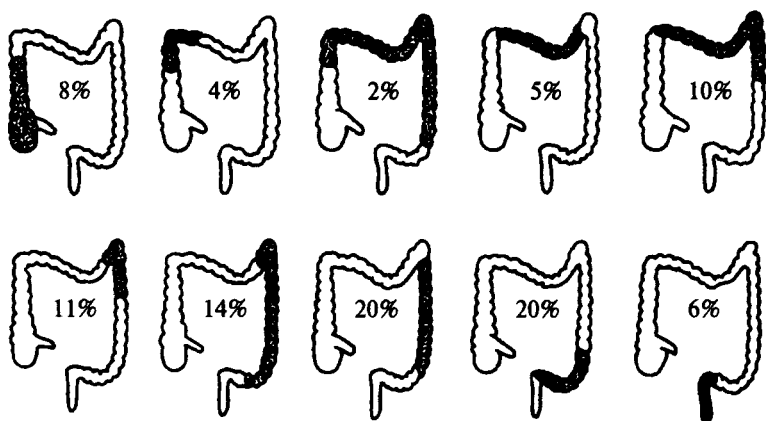


Рис. 15. Частота поражения различных участков толстой кишки при ишемическом колите (по О. С. Радбиль, 1991).

через 15-20 минут **после** еды (особенно обильной) и продолжают от 1 до 3 ч. Интенсивность болей различна, нередко они бывают достаточно сильными. При **прогрессировании** заболевания и развитии фиброзных стриктур толстой кишки боли становятся постоянными.

Наиболее частая локализация боли — левая подвздошная область, проекция селезеночного изгиба поперечной ободочной кишки, реже подложечная или околопупочная область.

2. **Диспептические расстройства.** Почти у 50% больных наблюдаются снижение аппетита, тошнота, вздутие живота, иногда отрыжка воздухом, пищей.
3. **Нарушения стула.** Наблюдаются практически постоянно и проявляются запорами или поносами, **чередующимися** с запорами. В период **обострения** более характерен понос.
4. **Похудание больных.** Падение массы тела у больных ишемическим колитом наблюдается довольно закономерно. Это объясняется ограничением количества пищи и частоты ее приема (в связи с усилением боли после еды) и нарушением всасывательной функции кишечника (довольно часто наряду с ишемией толстой кишки имеется ухудшение кровообращения в тонком кишечнике).
5. **Кишечные кровотечения.** Наблюдаются у 80% больных. Интенсивность кровотечений различна — от примеси крови в кале до выделения значительных количеств крови из прямой кишки. Кровотечения обусловлены **эрозивно-язвенными** изменениями слизистой оболочки толстой кишки.
6. **Объективный абдоминальный синдром.** Обострение ишемического колита характеризуется нерезко выраженными признаками раздражения **брюшины**, напряжением мышц живота. При пальпации живота отмечается разлитая чувствительность, а также болезненность преимущественно в левой подвздошной области или левой половине живота.

Симптомы выраженного раздражения брюшины, особенно сохраняющиеся несколько часов, заставляют думать о **трансмуральном** некрозе кишки.

Лабораторные и инструментальные данные

1. **ОАК:** характерен выраженный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. При повторяющихся кишечных кровотечениях развивается анемия.
2. **ОАМ:** без существенных изменений.
3. **Копрологический анализ:** в кале обнаруживается большое количество эритроцитов, лейкоцитов, клеток кишечного эпителия.
4. **БАК:** снижение содержания общего белка, альбумина (при длительном течении заболевания), железа, иногда натрия, калия, кальция.

5. **Колоноскопия:** проводится строго по показаниям и только после уменьшения острых проявлений. Выявляются следующие изменения: узловатые участки отечной слизистой оболочки сине-багрового цвета, геморрагические поражения слизистой оболочки и **подслизистого** слоя, язвенные дефекты (в виде точек, продольные, **змеевидные**), часто обнаруживаются стриктуры, преимущественно в области селезеночного изгиба поперечной ободочной кишки.

Микроскопическое исследование **биоптатов** толстой кишки обнаруживает отек и утолщение, фиброз подслизистого слоя, инфильтрацию его лимфоцитами, плазматическими клетками, грануляционную ткань в области дна язв. Характерный микроскопический признак **ишемического** колита — наличие множественных **гемосидеринсодержащих** макрофагов.

6. Обзорная рентгенография брюшной полости: определяется повышенное количество воздуха в селезеночном углу толстой кишки или других ее отделах.
7. **Ирригоскопия:** выполняется только после купирования острых проявлений заболевания. На уровне поражения определяется сужение толстой кишки, выше и ниже — расширение кишки; **гаустры** плохо выражены; иногда видны узловатые, полипозодобные утолщения слизистой оболочки, изъязвления. В маргинальных участках кишки выявляются пальцевидные отпечатки (симптом «отпечатка большого пальца»), обусловленные отеком слизистой оболочки; зубчатость и неравномерность слизистой оболочки.
8. Ангиография и **доплеровская ультрасонография:** выявляется уменьшение просвета **мезентериальных** артерий.
9. Пристеночная **pH-метрия** толстой кишки с использованием катетера с баллоном: позволяет сравнить pH тканей до и после еды. Признаком тканевой ишемии является **интрамуральный** ацидоз.

Диагностика ишемического колита

В диагностике ишемического колита помогают следующие обстоятельства:

- возраст старше 60-65 лет;
- наличие ИБС, артериальной **гипертензии**, сахарного диабета, **облитерирующего** атеросклероза периферических артерий (эти заболевания значительно повышают риск развития ишемического колита);
- эпизоды острой боли в животе с последующим кишечным кровотечением;
- соответствующая эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки толстой кишки и результаты гистологического исследования биоптатов толстой кишки;

- стриктуры в области селезеночного изгиба толстой кишки.

Дифференциальный диагноз

Ишемический колит имеет много общих клинических проявлений с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом: боли в **животе**, диспептический синдром, нарушения стула, кишечные кровотечения, образование язв слизистой оболочки.

Дифференциальный диагноз с неспецифическим язвенным колитом

Дифференциально-диагностические различия ишемического и неспецифического язвенного колита представлены в табл. 28.

Табл. 28. Дифференциально-диагностические различия ишемического и неспецифического язвенного колита

Признаки	Ишемический колит	Неспецифический язвенный колит
Наиболее частая локализация поражения	Дистальные отделы ободочной кишки, сигмовидная кишка, прямая кишка поражается редко (в 6% случаев)	Прямая кишка (почти в 100% случаев) и дистальные отделы ободочной кишки
Сегментарность поражения	Очень характерна	Не характерна
Глубина поражения стенки кишки	Трансмуральное воспаление	Воспалительный процесс локализуется в слизистой оболочке и подслизистом слое
Отек подслизистого слоя	Имеется всегда	Не характерен
Фиброз подслизистого слоя	Характерен	Не характерен
Микроабсцессы крипт толстой кишки	Не характерны	Очень характерны
Гемосидеринсодержащие макрофаги	Очень характерны	Не характерны
Преимущественная локализация стриктур толстой кишки	Селезеночный изгиб, встречаются часто	Любая, встречается реже
Рентгенологический симптом «отпечатка большого пальца»	Очень характерен	Отсутствует
Участки отечной слизистой оболочки сине-багрового цвета (выявляются при эндоскопии)	Очень характерны	Не характерны
Возраст , в котором впервые диагностируется заболевание	Старше 60-65 лет	15-30 лет
Наличие симптомов ИБС, гипертонической болезни, сахарного диабета , облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей	Очень характерно	Не характерно

Дифференциальный диагноз с болезнью Крона толстой кишки (гранулематозным колитом)

Дифференциальная диагностика ишемического и гранулематозного колита представлена в табл. 29.

Табл. 29. Дифференциально-диагностические различия ишемического и гранулематозного колита

Признаки	Ишемический колит	Гранулематозный колит (болезнь Крона толстой кишки)
Возраст, в котором впервые диагностируется заболевание	Старше 60-65 лет	Любой, но чаще молодой
Перианальная локализация воспалительного процесса (трещины-язвы, полиповидные кожные образования, свищи)	Отсутствуют	Характерны
Поражение илеоцекальной области	Наблюдается редко	Характерно
Преимущественная локализация стриктур	Селезеночный изгиб поперечной ободочной кишки	Множественная
Слизистая оболочка кишки в виде «булыжной мостовой » (при эндоскопии)	Нехарактерно	Очень характерный признак
Участки отечной синебагрового цвета слизистой оболочки (при эндоскопии)	Очень характерно	Не характерно
Продольное (вдоль оси кишки) расположение язв (при эндоскопии)	Не характерно	Очень характерно
Неказеозные эпителиодно-клеточные гранулемы с гигантскими клетками (в биоптатах)	Не характерно	Очень характерно
Гемосидеринсодержащие макрофаги (в биоптатах)	Очень характерно	Отсутствуют
Определение при пальпации живота опухолевидного образования (спаечное сращение петель кишечника)	Не характерно	Характерно
Свищи внутренние (межкишечные, кишечно-пузырные, желудочно-кишечные и др.) и наружные	Не характерны	Очень характерны
Внекишечные системные проявления (артриты, узловатая эритема, увеит, первичный склерозирующий холангит , системный амилоидоз и др.)	Отсутствуют	Очень характерны
Наличие симптомов ИБС, гипертонической болезни, облитерирующего атеросклероза периферических артерий	Характерно	Не характерно

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ: **копроцитограмма**, бактериологическое исследование, исследование на простейшие.
3. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, **аминотрансфераз**, билирубина, натрия, калия, железа, кальция.
4. УЗИ органов брюшной полости и **забрюшинного** пространства.
5. Эндоскопическое исследование кишечника (**ректороманоскопия, колоноскопия**), гистологическое исследование **биоптатов**.
6. **Ирригоскопия**.
7. **Допплеровское** УЗИ чревного ствола и **мезентериальных** артерий.

АМИЛОИДОЗ КИШЕЧНИКА

Амилоидоз кишечника — заболевание кишечника, обусловленное отложением в его тканях амилоида.

При **амилоидозе** может поражаться весь **желудочнокишечный тракт**, но наиболее значительное отложение амилоида происходит в тонком кишечнике.

АМИЛОИДОЗ кишечника может быть вторичным или проявлением самостоятельного заболевания — первичного **амилоидоза**. Вторичный **амилоидоз** является осложнением многих инфекционных и **иммуновоспалительных** заболеваний, при этом в крови циркулирует предшественник белка амилоидных фибрилл — SSA. При первичном амилоидозе предшественником белка амилоидных фибрилл являются L-цепи (легкие) иммуноглобулинов. Классификация амилоидоза в зависимости от белка-предшественника, а также патогенез амилоидоза представлены в гл. «*Амилоидоз почек*».

Клиническая картина

Желудочнокишечный тракт при амилоидозе поражается на всем протяжении. **Макроглоссия** (значительное увеличение языка) наблюдается у 20-22% больных, **гепатомегалия** и **спленомегалия** — у 50-80% больных, может поражаться пищевод, иногда бывает опухолевидное поражение желудка.

Однако наиболее резко выражен **амилоидоз** тонкого кишечника. Амилоид откладывается по ходу ретикулярной **стромы** слизистой оболочки, в стенках сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя, между мышечными волокнами, по ходу нервных стволов и ганглиев. Наряду с тонким поражается и толстый кишечник. Как правило, одновременно имеются симптомы амилоидоза почек (см. соответствующую главу), увеличение печени, селезенки.

АМИЛОИДОЗ кишечника с преимущественным поражением тонкого отдела

Основными проявлениями амилоидоза тонкого кишечника являются:

- расстройства стула (как правило, диарея или неустойчивый стул — чередование запоров и поносов, значительно реже — запор);
- боли в животе неопределенного характера, иногда метеоризм;
- синдром **мальабсорбции** с нарушением всех видов обмена веществ (см. симптоматику синдрома в гл. «*Хронический энтерит*»);
- кровотечения, перфорация кишки с развитием перитонита, что связано с отложением амилоида в сосудах кишечника; это обу-

словливает нарушения кровообращения в кишечной стенке, развитие изъязвлений;

- развитие механической или паралитической непроходимости тонкой кишки;
- **стеаторея**, большое количество жирных кислот в кале.

Возможно развитие локального **амилоидоза**, при этом амилоид откладывается в виде опухоли и может обнаруживаться при пальпации в виде плотного опухолевидного конгломерата. Этот вариант амилоидоза может проявиться болями в проекции тонкого кишечника, метеоризмом. Выраженного синдрома мальабсорбции, как правило, не бывает.

Амилоидоз кишечника с преимущественным поражением толстой кишки

Для этой локализации амилоидоза характерны следующие признаки:

- стойкие запоры, возможно чередование запоров и поносов;
- выраженное вздутие живота;
- боль в животе (обусловлена метеоризмом, спазмами толстого кишечника); обычно боль локализуется в проекции какого-либо отдела толстой кишки (например, в боковом отделе живота, если боль обусловлена преимущественным поражением восходящей или нисходящей кишки; в верхних отделах — при поражении преимущественно поперечной ободочной кишки и т.д.);
- развитие частичной или даже полной кишечной непроходимости, что проявляется резкой болью в животе, выраженным метеоризмом, нарушением **отхождения** газов, отсутствием стула, появлением рвоты, нарастанием симптомов интоксикации. Появление кишечной непроходимости обусловлено **обтурацией** кишки значительным отложением амилоидных масс. Довольно часто кишечная непроходимость носит паралитический характер, что обусловлено нарушением моторной функции кишечника в связи с развитием амилоидоза;
- кровотечения из прямой кишки, обусловленные ишемией и изъязвлением слизистой оболочки кишки.

При **амилоидозе** с преимущественным поражением толстой кишки развитие синдрома мальабсорбции нехарактерно в отличие от амилоидоза тонкого кишечника.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК. Может развиваться железodefицитная гипохромная анемия при выраженном синдроме мальабсорбции.
2. **Копрологический** анализ. При развитии синдрома мальабсорбции наблюдается стеаторея, возможно обнаружение **креатореи**, непереваренных кусочков пищи.

3. БАК. Обнаруживается **гиперглобулинемия**, часто увеличение содержания **α_2 -глобулинов**. При развитии синдрома **мальабсорбции** выявляется **гипопротеинемия**, **гипокальциемия**, иногда — тенденция к гипогликемии, **гипонатриемия**, **гипохолестеринемия**.
4. Исследование всасывательной функции тонкой кишки выявляет нарушения всасывания различных веществ (пробы с галактозой, **Д-ксилозой** и др. — см. гл. «Хронический энтерит»).
5. Рентгенологическое исследование кишечника. Характерны продолжительная задержка контрастного вещества в кишечнике; скопление газов; **дилатация** тонкого кишечника (при паралитической непроходимости); утолщение и ригидность стенок тонкой кишки; точечные **дефекты** слизистой оболочки в виде множественных бариевых пятен диаметром **1-2 мм**; возможно обнаружение сужения просвета тонкой кишки; иногда наблюдается атрофия слизистой оболочки.
6. Лапароскопия. Определяются ишемия различных сегментов тонкого и толстого кишечника, субсерозные геморрагии, утолщение стенок кишечника.
7. **Ректороманоскопия** и **колоноскопия**. Обнаруживаются ригидность стенки, геморрагии, язвы, иногда **полиповидные** разрастания.
8. Гистологическое исследование **биоптатов** тощей, **12-перстной** кишки, прямой кишки, десны. В **биоптатах** выявляется амилоид **периваскулярно** в слизистой оболочке, **подслизистом** и мышечном слоях и по ходу ретикулярных и **коллагеновых** волокон, а также обнаруживается расширение и уплотнение ворсинок.

Диагностика

В постановке диагноза **амилоидоза** кишечника могут помочь следующие признаки:

1. Наличие основного заболевания, которое приводит к развитию амилоидоза кишечника (туберкулез, **бронхоэктатическая** болезнь, ревматоидный артрит и др.).
2. Упорная диарея, резистентная к терапии антибактериальными, вяжущими, адсорбирующими и закрепляющими средствами (**амилоидоз** с преимущественным поражением тонкого кишечника).
3. Клиническая картина синдрома **мальабсорбции** (характерна для амилоидоза с преимущественным поражением тонкой кишки).
4. Наличие **гепато-** и **спленоmegалии**, **макроглоссии**.
5. Наличие симптомов поражения почек (отеки, **протеинурия**, **микрогематурия**).
6. Значительное увеличение СОЭ, повышение содержания в крови **α_2 -глобулинов**, фибриногена, **β -липопротеинов**.

7. Положительная реакция связывания комплемента с сывороткой крови больного, в качестве антигена используется амилоидный белок.
8. Положительная проба **Бенгольда** (поглощение 60% и более введенной в вену краски **конгорот**) и проба с **метиленовой синью** (описана в гл. «Амилоидоз *почек*»).
9. Биопсия десны, слизистой оболочки прямой кишки, тощей и **12-перстной** кишки и выявление в **биоптатах** амилоида. Это самый важный и надежный метод диагностики.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, **копрологический** анализ.
2. БАК: определение содержания общего белка, белковых фракций, **липопротеинов** и их фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, кальция, натрия, калия, глюкозы, холестерина, **триглицеридов**.
3. Иммунологический анализ крови: определение содержания иммуноглобулинов, Т- и **В-лимфоцитов**, циркулирующих иммунных комплексов.
4. УЗИ органов брюшной полости и почек.
5. Рентгеноскопия кишечника.
6. ФЭГДС.
7. Биопсия десны, слизистой оболочки прямой, 12-перстной, тощей кишки, определение амилоида в биоптатах.
8. Проба с **метиленовым** синим, проба Бенгольда.

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

Дисбактериоз кишечника — изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры, обусловленное динамическим нарушением микроэкологии кишечника в результате срыва адаптации, нарушения защитных и компенсаторных механизмов организма (А. Л. **Верткин** и соавт., 1998).

Дисбактериоз кишечника очень распространен. Он выявляется в 75-90% случаев острых и хронических гастроэнтерологических заболеваний.

Нормальная микрофлора пищеварительного тракта и состав микрофлоры кишечника здорового человека представлены в табл. 30 и 31.

Облигатная микрофлора у здоровых людей постоянна, выполняет ведущие биологические функции, полезные для организма человека (**бифидо- и лактобактерии**, бактероиды, кишечные палочки, энтерококки). Факультативная микрофлора непостоянна, ее видовой состав меняется, она быстро элиминируется, не оказывает существенного влияния на организм хозяина, поскольку обсемененность ею низкая (условно-патогенные бактерии — **цитробактер**, микрококки, псевдомонады, протей, дрожжеподобные грибы, стафилококки, **клостридии** и др.).

Микрофлора кишечника здорового человека и ее функции

Биомасса микробов, заселяющих кишечник взрослого человека, составляет 2.5-3.0 кг и включает до 500 видов бактерий, причем соотношение анаэробов и аэробов составляет 1000 : 1.

Микрофлора кишечника подразделяется на **облигатную** (микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной флоры и играющие важную роль в метаболизме и противоинфекционной защите) и **факультативную** (микроорганизмы, часто встречающиеся у здоровых людей, но являющиеся условно-патогенными, т.е. способными вызывать заболевания при снижении **резистентности макроорганизма**).

Доминирующими представителями **облигатной** микрофлоры являются **неспорообразующие** анаэробы: бифидо- и лактобактерии, бактероиды. **Бифидобактерии** составляют 85-98% микрофлоры кишечника.

Количественный состав нормальной микрофлоры кишечника здорового человека в колониеобразующих единицах (КОЕ) на 1 г фекалий представлен в табл. 31.

Нормальная микрофлора кишечника выполняет следующие функции:

Табл. 30. Нормальная микрофлора пищеварительного тракта (по А. Я. Веселову, 1988)

Отдел пищеварительного тракта	Число микробов в 1 мл	Видовой состав	Примечание
Ротовая полость	10^7-10^{10}	Лактобактерии, микрококки, стафилококк эпидермальный, нейссерии, стрептококки, дифтерии, вейонеллы, фузобактерии, бактероиды	Постоянство микрофлоры поддерживается бактерицидными свойствами слюны и антагонизмом между компонентами микрофлоры
Желудок	10^2-10^7	Лактобактерии, бифидобактерии, дрожжи и бактероиды	Бедность микрофлоры обусловлена действием соляной кислоты и лизосима желудочного сока
Двенадцатиперстная и тощая кишка	10^4-10^5	Лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, энтерококки (фекальный стрептококк), дрожжи, грибы	Число микробов после приема пищи умеренно увеличивается, в процессе пищеварения возвращается к исходному уровню
Подвздошная кишка	10^2-10^8	Энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, Лактобактерии, грибы, бактероиды, бифидобактерии, грамположительные кокки, клостридии, зубактерии (редко)	Илеоцекальный клапан ограничивает микрофлору тонкого кишечника (щелочная реакция, малое число видов, незначительная инфицированность) и толстого кишечника (кислая реакция , в 10-100 раз большее число видов, на 4-5 порядков более высокая инфицированность)
Толстая кишка	От $(1-5) \times 10^{11}$ до $(1-5) \times 10^{12}$	Преобладают анаэробные виды (90-99%) — бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, вейонеллы, пептококки, клостридии . Аэробная и факультативно анаэробная микрофлора (1-10%) — кишечная палочка, лактозонегативные энтеробактерии, кокковые формы	Микрофлоре фекалий соответствует только микрофлора просвета толстой кишки

- создает кислую среду (рН среды толстой кишки до 5.3-5.8), что препятствует размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника;
- способствует ферментативному перевариванию пищевых ингредиентов (**бифидо- и Лактобактерии, зубактерии, бактероиды** усиливают гидролиз белков, **омыляют** жиры, сбраживают углеводы, растворяют клетчатку);

Табл. 31. Количественный состав нормальной микрофлоры кишечника
(В. М. Бондаренко, 1998)

Наименование микроорганизмов	КОЕ/г фекалий
Бифидобактерии	10^8-10^{10}
Лактобактерии	10^6-10^9
Бактероиды	10^7-10^9
Пептококки и пептострептококки	10^5-10^6
Эшерихии	10^6-10^8
Стафилококки (гемолитические, плазмокоагулирующие)	Не более 10^3
Стафилококки (гемолитические, эпидермальные, коагулазоотрицательные)	10^4-10^5
Стрептококки	10^5-10^7
Клостридии	10^3-10^5
Зубактерии	10^3-10^{10}
Дрожжеподобные грибы	Не более 10^3
Условно-патогенные энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные палочки	Не более 10^3-10^4

Примечание. КОЕ — количество колониеобразующих единиц

- выполняет **витаминообразующую** функцию (**эшерихии**, **бифидо-** и **зубактерии** участвуют в синтезе и всасывании витаминов К, группы В, **фолиевой** и **никотиновой кислоты**);
- участвует в синтетической, пищеварительной и **детоксицирующей** функциях кишечника (**бифидо-** и **лактобактерии** уменьшают проницаемость сосудистых тканевых барьеров для токсинов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, препятствуют проникновению бактерий во внутренние органы и кровь);
- повышает иммунологическую **резистентность** организма (**бифидо-** и **лактобактерии** стимулируют функцию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, интерферона, **цитокинов**, увеличивают уровень комплемента, активность **лизоцима**);
- усиливает физиологическую активность **желудочнокишечного** тракта, в частности, перистальтику кишечника;
- стимулирует синтез биологически активных веществ, положительно влияющих на функцию желудочнокишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, кроветворения;
- играет важную роль в конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот. В толстой кишке при участии бактерий происходит превращение холестерина в **стерин копростанол**, который не всасывается. С помощью микрофлоры кишечника происходит также гидролиз молекулы холестерина. Под влиянием ферментов микрофлоры происходят изменения желчных кислот: **деконъюгация**, преобразование первичных желчных кислот в **кетопроизводные холановой** кислоты. В норме около 80-90% желчных кислот **реабсорбируется**, остальная их часть выделяется с калом. Присутствие желчных кислот в толстом

кишечнике замедляет всасывание воды. Деятельность микрофлоры способствует нормальному формированию кала.

Этиология

Наиболее частыми и актуальными причинами дисбактериоза кишечника являются следующие (А. Л. Верткин и соавт., 1998).

1. **Антибиотико-химиотерапия**, применение **глюкокортикоидов, цитостатиков**.
2. Профессиональный длительный контакт с антибиотиками.
3. Острые и хронические заболевания **желудочнокишечного** тракта инфекционной и неинфекционной природы. Основную роль в развитии дисбактериоза в данной ситуации играет условно-патогенная флора.
4. Изменения первичного рациона питания, злоупотребление сахарозой.
5. Тяжелые заболевания, оперативные **вмешательства**, психический и физический стресс.
6. Длительное пребывание человека в нехарактерных для него (непривычных) зонах обитания, экстремальные условия (спелеологические, высокогорные, арктические экспедиции и др.).
7. **Иммунодефицитные** состояния (при онкологических заболеваниях, ВИЧ-инфекции).
8. Воздействие ионизирующей радиации.
9. **Анатомо-физические** нарушения кишечника: анатомические аномалии, осложнения во время операций на желудочнокишечном тракте, нарушения кишечной моторики и всасывания питательных веществ. Синдромы **мальабсорбции** и **мальдигестии** создают благоприятные условия для размножения условно-патогенной флоры.
10. **Полигиповитаминозы**.
11. Голодание.
12. **Желудочнокишечное** кровотечение.
13. Пищевая аллергия.
14. **Ферментопатии** (врожденные и приобретенные), непереносимость различных продуктов питания, в том числе цельного молока (**лактазная** недостаточность); злаков (**глутеновая энтеропатия**), грибов (**трегалазная** недостаточность).

Патогенез

Под влиянием этиологических факторов происходит качественное и количественное изменение микрофлоры кишечника. Как правило, значительно уменьшается количество основных бактериальных симбионтов кишечника — **бифидобактерий**, молочнокислых и непатогенных кишечных палочек. Наряду с этим увеличивается количество условно-патогенных микробов (**энтеробактерий**,

стафилококков и др.), грибов рода *Candida*, отсутствующих в кишечнике или присутствующих в нем в небольших количествах. Изменившийся качественный и количественный состав микрофлоры кишечника приводит к тому, что дисбиозные микробные ассоциации не выполняют защитных и физиологических функций и нарушают работу кишечника. Тяжелые формы **дисбактериоза** вызывают значительные нарушения пищеварительной и всасывательной функции кишечника и резко нарушают общее состояние организма. Условно-патогенные бактерии, в избытке заселяющие кишечник, нарушают всасывание углеводов, жирных кислот, аминокислот, витаминов. Продукты метаболизма (индол, скатол и др.) и токсины, вырабатываемые условно-патогенной флорой, снижают **дезинтоксикационную** функцию печени, усиливая симптомы интоксикации.

Классификация

Для ориентировочной оценки степени выраженности дисбактериоза можно использовать классификацию В. Н. Красноголовец (1979) (табл. 32):

Табл. 32. Степень выраженности дисбактериоза

Степень выраженности дисбактериоза	Оценка степени выраженности дисбактериоза	Характер роста кишечной микрофлоры	
		Кишечной палочки	Условно-патогенных микробов в ассоциации или в чистой культуре стафилококка, протей , дрожжеподобных грибов, лактозонегативных эшерихий и др.
Слабо выраженный	+	Уменьшение роста	Колонии занимают 1/4 чашки Петри
Умеренно выраженный	++	Уменьшение роста	Колонии занимают 1/2 чашки Петри
Выраженный	+++	Единичные колонии	Колонии занимают 3/4 чашки Петри
Резко выраженный	++++	РОСТ отсутствует	Колонии занимают всю чашку Петри
Нормальная микрофлора	—	Обильный рост	Единичные колонии

О степени дисбактериоза позволяет судить классификация В. М. Бондаренко, 1998:

1 степень (латентная, компенсированная форма) характеризуется незначительными изменениями в аэробной части микробиоценоза (увеличение или уменьшение количества эшерихий). **Бифидо- и лактофлора** не изменена. Как правило, кишечной дисфункции не наблюдается.

2 степень (**субкомпенсированная** форма) — на фоне незначительного снижения содержания **бифидобактерий** выявляются количественные и качественные изменения эшерихий и увеличение

популяционного уровня группы условно-патогенных бактерий, псевдомонад и грибов рода *Candida*.

3 степень — значительно сниженный уровень бифидофлоры в сочетании со снижением содержания **лактофлоры** и резким изменением количества эшерихий. Вслед за снижением уровня бифидофлоры нарушается состав микрофлоры кишечника, создаются условия для проявления агрессивных свойств условно-патогенных микроорганизмов. Как правило, при **дисбактериозе** 3 степени возникает дисфункция кишечника.

4 степень — отсутствие бифидофлоры, значительное уменьшение количества лактофлоры и изменение содержания кишечной палочки (снижение или увеличение), возрастание числа облигатных, факультативных и не характерных для здорового человека видов условно-патогенных микроорганизмов в ассоциациях. Нарушается нормальное соотношение состава кишечного микробиоценоза, в результате чего снижаются его защитная и **витаминосинтезирующая** функции, изменяются ферментативные процессы, возрастает уровень нежелательных продуктов метаболизма условно-патогенных микроорганизмов. Помимо дисфункции желудочнокишечного тракта это может привести к деструктивным изменениям кишечной стенки, бактериемии и **сепсису**, поскольку снижается общая и местная сопротивляемость организма, и реализуется патогенное действие условно-патогенных микроорганизмов.

Некоторые авторы классифицируют **дисбактериоз** кишечника по виду доминирующего возбудителя:

1. стафилококковый;
2. **клебсиеллезный**;
3. протейный;
4. **бактероидный**;
5. **клостридиозный** (*Cl.difficile*);
6. **кандидомикозный**;
7. смешанный.

Латентные и **субкомпенсированные** формы течения **дисбактериоза** более характерны для легких и среднетяжелых форм дизентерии и сальмонеллеза, постдизентерийных колитов. Декомпенсированный дисбактериоз отмечается при тяжелом и затяжном течении острых кишечных инфекций, сопутствующих патологии желудочнокишечного тракта, а также при неспецифическом язвенном колите, **протозойных** колитах.

Стадии **дисбактериоза** можно определить, пользуясь классификацией Г. Г. Кузнецовой (1972).

- I стадия — снижение количества или элиминация **бифидобактерий** и (или) **лактобактерий**.
- II стадия — значительное увеличение и в последующем преобладание **колибактериальной** флоры или ее резкое

снижение, атипичные и **ферментно** неполноценные E.coli.

III стадия — высокие титры ассоциации условно-патогенной микрофлоры.

IV стадия — преобладают бактерии роды протей или синегнойной палочки в высоких титрах.

Большого внимания заслуживает классификация дисбактериоза по А. Ф. Билибину (1967) (табл. 33):

Табл. 33. Классификация дисбактериоза по А. Ф. Билибину

Виды дисбактериоза	Степень компенсации	Клиническая форма
Стафилококковый	Компенсированный	Латентная
Протейный	Субкомпенсированный	(субклиническая)
Дрожжевой	Декомпенсированный	Местная
Ассоциированный (стафилококковый, протей- ный, дрожжевой , лактозо- негативные эшерихии)		Распространенная (с генерализованной инфекцией , сепсисом, септикопиемией)

Дисбактериоз кишечника обычно является локализованным патологическим процессом. Однако в ряде случаев возможна генерализация дисбактериоза. Генерализованная форма характеризуется бактериемией, возможно развитие сепсиса и септикопиемии.

Клиническая картина

У многих больных **дисбактериоз** кишечника протекает латентно и распознается с помощью бактериологического исследования кала. Клинически выраженные формы дисбактериоза характеризуются следующими проявлениями:

- диарея — жидкий стул может иметь место 4-6 и более раз; в ряде случаев консистенция кала кашицеобразная, в каловых массах определяются кусочки непереваренной пищи. Диарея не является обязательным симптомом дисбактериоза кишечника. У многих больных диарея отсутствует, может быть только неустойчивый стул;
- метеоризм — достаточно постоянный симптом дисбактериоза;
- боли в животе непостоянного, неопределенного характера, как правило, средней интенсивности;
- синдром **мальабсорбции** (см. гл. «Хронический энтерит») развивается при длительном и тяжелом течении дисбактериоза;
- вздутие живота, урчание при пальпации терминального отрезка подвздошной и реже — слепой кишки.

Лабораторные данные

1. Микробиологическое исследование кала — определяется уменьшение общего количества кишечной палочки, **бифидо- и лактобактерий**; появляется патогенная микрофлора.
2. **Копроцитограмма** — определяется большое количество непереваренной клетчатки, внутриклеточного крахмала, **стеаторея** (мыла, жирные кислоты, редко — нейтральный жир).
3. Биохимический анализ кала — при **дисбактериозе** появляется щелочная **фосфатаза**, повышается уровень **энтерокиназы**.
4. Положительный водородный дыхательный тест — избыточный бактериальный рост в тонкой кишке приводит к резкому возрастанию содержания водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки **лактозой**.
5. Посев аспирата тощей кишки на бактериальную флору — для **дисбактериоза** кишечника характерно выявление более 10^5 микроорганизмов в 1 мл. Диагноз дисбактериоза особенно вероятен при наличии **облигатных анаэробов (кловстридий и бактероидов)**, факультативных анаэробов или бактерий кишечной группы.
6. Исследование **биоптата** тощей кишки — наблюдаются уплощение ворсин и инфильтрация лейкоцитами собственной пластинки слизистой оболочки.

Программа обследования

1. Общий анализ **крови**, мочи.
2. **Копрологический** анализ: **копроцитограмма**.
3. Микробиологический анализ кала.
4. БАК: определение содержания в крови общего белка, белковых фракций, калия, натрия, кальция, глюкозы, **аминотрансфераз**, холестерина, **триглицеридов**, креатинина, железа.
5. Исследование всасывательной способности тонкой кишки (см. гл. «Хронический **энтерит**»).
6. **ФЭГДС**.
7. Исследование биоптата тощей кишки.
8. Микробиологическое исследование аспирата тощей кишки.
9. УЗИ органов брюшной полости.

ОПУХОЛИ АПУД-СИСТЕМЫ

АПУД-система — диффузная эндокринная система, объединяющая клетки, имеющиеся практически во всех органах, и синтезирующая биогенные амины и многочисленные пептидные гормоны (Н. Т. Райхлин, 1997). Это активно функционирующая система, поддерживающая гомеостаз в организме.

Клетки **АПУД-системы** (апудоциты) — это гормонально-активные **нейроэндокринные** клетки, обладающие универсальным свойством поглощать предшественники аминов, **декарбоксилировать** их и синтезировать амины, необходимые для построения и функционирования **регуляторных** пептидов (amine precursor uptake and decarboxylation [APUD] cells).

Апудоциты имеют характерное строение, гистохимические, иммунологические особенности, отличающие их от других клеток. Они содержат в цитоплазме эндокринные гранулы и синтезируют соответствующие гормоны.

Многие типы **апудоцитов** находятся в желудочнокишечном тракте и поджелудочной железе и образуют **гастроэнтеропанкреатическую** эндокринную систему, которая является, таким образом, частью АПУД-системы.

Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система состоит из следующих основных эндокринных клеток, секретирующих определенные гормоны (табл. 34).

Табл. 34. Важнейшие апудоциты **гастроэнтеропанкреатической** эндокринной системы и **секретируемые** ими гормоны
(Н. Т. Райхлин, 1997)

Апудоциты гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы	Гормоны, секретируемые апудоцитами гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы
А-клетки	Глюкагон
В-клетки	Инсулин
Д-клетки	Соматостатин
Д ₁ -клетки	Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)
Ес-клетки	Серотонин, вещество Р, мелатонин
Ее1-клетки	Гистамин
Г-клетки	Гастрин
ЖС-клетки	Большой гастрин
ТГ-клетки	Малый гастрин
GER-клетки	Эндорфины, энкефалины
Ж-клетки	Холецистокинин-панкреозимин
К-клетки	Гастроингибирующий пептид
Л-клетки	Глицентин, глюкагон, полипептид YY
Мо-клетки	Мотилин
Н-клетки	Нейротензин
Р-клетки	Бомбезин
РР-клетки	Панкреатический полипептид
S-клетки	Секретин
YY-клетки	YY-полипептид
VL-клетки	АКТГ (адренокортикотропный гормон) _____

Табл. 35. Секреция гормонов в зависимости от локализации АПУДОМЫ (Sabourin, Terrier, 1996)

Локализация опухоли	Секретируемые гормоны
Поджелудочная железа	Инсулин, глюкагон, соматостатин , панкреатический полипептид, гастрин, вазоактивный интестинальный полипептид, пептид С инсулина, глюкагоноподобные пептиды (ГПП 1 и 2), АКТГ, серотонин , кальцитонин
Желудок	Гастрин, соматостатин, субстанция Р, серотонин, нейрокинин А , полипептид Р, АКТГ
Тонкая кишка	Гастрин, соматостатин, субстанция Р, серотонин , нейрокинин А, полипептид Р, АКТГ
Толстая кишка	Глюкагон, полипептид Р, серотонин, глюкагоноподобные пептиды 1 и 2
Легкие	Бомбезин, кальцитонинсвязывающий полипептид, пептид С бомбезина , АКТГ
Щитовидная железа	Кальцитонин, кальцитонинсвязывающий полипептид, соматостатин
Гипофиз	Пролактин , гормон роста, АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ
Кора надпочечников	Тирозин, допамин, гидролаза, β-гидроксилаза , пептид С нейропептидазы Y, нейропептид Y, мет-энкефалин , нейротензин , соматостатин

Из клеток АПУД-системы развиваются **опухоли-апудомы**, при этом они могут сохранить способность секретировать полипептидные гормоны, свойственные клеткам, из которых они возникли (табл. 35).

Опухоли, развивающиеся из апудоцитов **желудочнокишечного** тракта и поджелудочной железы, сейчас принято называть **гастроэнтеропанкреатическими** эндокринными опухолями. В настоящее время описано около 19 типов таких опухолей и более 40 продуктов их секреции. Большинство опухолей обладает способностью секретировать одновременно несколько гормонов, но клиническая картина определяется преобладанием секреции какого-либо одного гормона. Основными **гастроэнтеропанкреатическими** эндокринными опухолями, имеющими наибольшее клиническое значение, являются **инсулинома, соматостатинома, глюкагонома, гастринома, ВИПома, карциноид**. Эти опухоли, как правило, злокачественные, за исключением инсулином.

Общая характеристика опухолей АПУД-системы представлена в табл. 36.

Клиническая и лабораторная картина

Гастроиннома

См. раздел «Синдром Цоллингера-Эллисона» в гл. «Симптоматические **гастродуоденальные язвы**».

Табл. 36. Общая характеристика опухолей АПУД-системы (А. В. Калинин, 1997, с изм.)

Название опухоли	Локализация первичной опухоли	Клетки, из которых происходит	Секретируемый гормон	Первичный гормональный эффект	Ведущие клинические симптомы	Злокачественность, %	Распространенность
Гастриннома (синдром Цоллингера-Эллисона)	Поджелудочная железа	G-клетки	Гастрин	Гиперсекреция соляной кислоты желудком	Множественные рецидивирующие пептические язвы рефрактерные к терапии, поносы	60-80	1 2 000 000
Соматостатинома	Поджелудочная железа	D-клетки	Соматостатин	Ингибирование секреции инсулина, гастрина , серотонина , панкреатического полипептида	Сахарный диабет, понос, стеаторея , камни в желчных протоках, агастринемия , похудание , снижение желудочной секреции	90	1 4 000 000
Глюкагонома	Поджелудочная железа	A-клетки	Глюкагон	Гликогенолитическое и липолитическое действие	Сахарный диабет, венозный тромбоз, анемия, диарея, некротическая мигрирующая эритема	60	1 20 000 000
Випома (синдром Вернера-Моррисона)	Поджелудочная железа, симпатический ствол	D₁-клетки	Вазоактивный интестинальный полипептид	Массивная секреция жидкости и электролитов тонкой кишкой	Тяжелая водная диарея, обезвоживание, похудание, гипокалиемия , гипохлоридрия	50	1 10 000 000
Инсулинома	Поджелудочная железа	B-клетки	Инсулин	Гипогликемия	Гипогликемия	<5	1 100 000
Карциноид	Поджелудочная железа, тонкий кишечник	Энтероохромафинные Ес-клетки	Серотонин , гистамин , простагландины , тахикинины	Гиперпродукция, усиление моторики кишечника	Приливы крови к лицу, туловищу, понос, бронхоспазм, боли в животе, правосторонний фиброз эндокарда	100	1 4 000

Инсулинома, глюкагонома, соматостатинома

См. «Болезни эндокринной системы».

Випома (синдром Вернера-Моррисона)

Випома — опухоль АПУД-системы, продуцирующая избыточное количество **вазоактивного интестинального** полипептида. В 90% случаев опухоль локализуется в поджелудочной железе, в 10% — имеет **внепанкреатическую** локализацию (в области симпатического ствола). Приблизительно в половине случаев опухоль является злокачественной.

Основными характерными симптомами **випомы** являются:

- массивная водная диарея; количество теряемой за сутки воды может составить около 4-10 литров. При этом одновременно с водой теряются натрий и калий. Развивается тяжелая **дегидратация**, потеря массы тела, **гипокалиемия**. Диарея обусловлена высокой секрецией натрия и воды в просвет кишечника под влиянием вазоактивного интестинального полипептида;
- боли в животе неопределенного, разлитого характера;
- угнетение желудочной секреции;
- приливы крови и приступообразное покраснение лица (вследствие выраженного **вазодилатирующего** эффекта вазоактивного интестинального полипептида); симптом непостоянный, наблюдается у 25-30% больных;
- тенденция к снижению артериального давления; возможна выраженная артериальная **гипотензия**;
- увеличение желчного пузыря и образование в нем камней (в связи с развитием выраженной атонии желчного пузыря под влиянием вазоактивного интестинального полипептида);
- судорожный синдром (в связи с потерей большого количества магния при диарее);
- нарушение толерантности к глюкозе (непостоянный симптом, обусловлен усиленным распадом гликогена и повышенной секрецией **глюкагона** под влиянием вазоактивного интестинального полипептида).

Диагноз випомы подтверждается следующими диагностическими критериями:

- длительность диареи не менее 3 недель;
- ежедневный объем стула не менее 700 мл или 700 г;
- голодание в течение 3 дней не снижает суточный объем стула менее 0.5 л (во время голодания потерю воды и электролитов необходимо восполнять внутривенным введением изотонического раствора поваренной соли и электролитов);
- гипо- или **ахлоргидрия** желудочного сока;
- высокое содержание в крови вазоактивного интестинального полипептида;

Табл. 37. Дифференциальная диагностика **випомы** и **гастриномы** (синдрома **Цоллингера-Эллисона**)

Признаки	Гипома	Гастронома
Пептические язвы желудка, 12-перстной кишки, рецидивирующие и резистентные к лечению	Не характерны	Характерны
Выраженность	Резко выражена (массивная водная диарея)	Менее выражена
Стеаторея	Нехарактерна	Характерна
Исследование желудочной секреции	Гипо- и ахлоргидрия желудочного сока	Желудочная гиперсекреция, гиперхлоргидрия
Гипокалиемия, гипонатриемия	Характерны	Могут быть при выраженной рвоте
Содержание в крови гастрина	Нормальное или снижено	Резко увеличено
Содержание в крови вазоактивного кишечного полипептида	Резко увеличено	Нормальное

- обнаружение опухоли поджелудочной железы с помощью компьютерной или **магниторезонансной** томографии (реже — **сонографии**).

Дифференциальная диагностика **випомы** и синдрома **Цоллингера-Эллисона** представлена в табл. 37.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ: **копроцитограмма**, измерения объема стула за сутки.
3. БАК: содержание натрия, калия, хлора, кальция, магния, глюкозы, общего белка и белковых фракций, **аминотрансфераз**.
4. Исследование желудочной секреции.
5. Проба с голоданием в течение 3 дней.
6. ФЭГДС.
7. УЗИ органов брюшной полости.
8. Определение содержания в крови вазоактивного **интестинального полипептида**.
9. Компьютерная или **магниторезонансная** томография поджелудочной железы.

Карциноид

Карциноид — опухоль **АПУД-системы**, исходящая из клеток **энтерохромаффинного** типа, продуцирующих в избыточном количестве **серотонин**. Опухоль встречается с частотой 1:4000 населения, а по данным **патологоанатомических** исследований частота **карциноидных** опухолей составляет 0.14%. **Карциноидные** опухоли могут обнаруживаться почти во всех органах и тканях. Карциноид составляет 5-9% всех опухолей **желудочнокишечного** тракта. По данным А. В. Калинина (1997) **карциноид** локализуется в червеоб-

разном отростке в 50-60% случаев, в 30% — в тонкой кишке. Значительно реже **карциноид** локализуется в поджелудочной железе, бронхах, желчном пузыре, яичниках и других органах.

Наибольшее количество **серотонина** продуцируют **карциноиды**, локализующиеся в тощей, подвздошной и правой половине толстой кишки. При локализации **карциноида** в желудке, поджелудочной **железе**, **12-перстной** кишке, бронхах количество серотонина, продуцируемое опухолью, значительно меньше.

Типичная клиническая картина **карциноидного** синдрома наиболее характерна для опухолей, исходящих из тощей и слепой кишок.

Основные клинические и лабораторные проявления **карциноида**:

- *приступы приливов крови* в области лица, шеи, груди — при этом внезапно краснеют лицо, затылок, шея, верхняя часть туловища. В этих местах больной ощущает жжение, чувство жара, онемение. У многих больных во время прилива отмечается покраснение глаз (инъекция конъюнктивы), усиленное слезоотделение, гиперсаливация, отек лица, появляется тахикардия; возможно значительное снижение АД. В начале заболевания приливы наблюдаются редко (1-2 раза в 1-2 недели или даже в 1-3 месяца), в дальнейшем они становятся ежедневными и могут беспокоить больных по 10-20 раз в день. Продолжительность приливов колеблется от одной до 5-10 мин. Приливы могут появляться совершенно внезапно, без всякой видимой причины, но нередко они провоцируются физическим или эмоциональным перенапряжением, приемом алкоголя, жирной, мясной пищи, сыра чеддер, лекарственных средств — резерпина, **гистамина** (они усиливают выделение серотонина). Приливы значительно более выражены и чаще наблюдаются при **метастазировании** опухоли в печень (в этом случае нарушается деградация серотонина в печени);
- *диарея* — характерный признак карциноидного синдрома; она обусловлена значительным усилением моторики тонкого кишечника под влиянием серотонина. Поносы могут быть очень выраженными, при этом с калом выделяется большое количество воды (водная диарея), белка, электролитов (натрия, калия, кальция); могут развиваться **гипопротеинемия**, гиповолемия (со снижением АД), **гипонатриемия**, **гипохлоремия**, **гипокалиемия**, **гипокальциемия**;
- *бронхоспазм* — наблюдается у многих больных, проявляется приступом экспираторной одышки, сухими свистящими и жужжащими хрипами при **аускультации** легких;
- *фиброз эндокарда* — развивается у 50% больных; преимущественно поражаются правые отделы сердца, что приводит к развитию недостаточности трехстворчатого клапана и недостаточности кровообращения по **правожелудочковому** типу. У некоторых больных формируется стеноз легочной артерии;

- повышение содержания в крови **серотонина** и увеличение экскреции с мочой его метаболита **5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГОИУК)** — эти показатели особенно резко увеличены во время приступа приливов крови. Перед исследованием необходимо на 3 дня отменить лекарственные препараты (особенно резерпин — он повышает содержание серотонина в крови; **фенотиазиновые** соединения; диуретики) и исключить из рациона **продукты**, содержащие **серотонин** и триптофан (бананы, ананасы, грецкие орехи, авокадо, сливу, смородину, томаты, баклажаны, сыр чеддер). Верхний уровень нормальной экскреции с мочой 5-ГОИУК — **10 мг/сут.** Экскреция с мочой 5-ГОИУК 10-25 мг/сут позволяет заподозрить наличие **карциноида**, а величина более 25 мг/сут несомненно указывает на существование **карциноида**. При неубедительных результатах проводят пробу с резерпином. Резерпин способствует высвобождению серотонина из клеток головного мозга и периферических депо и препятствует связыванию серотонина в тромбоцитах. У здоровых людей после приема резерпина экскреция 5-ГОИУК с мочой увеличивается лишь в первые часы после приема резерпина, а при **карциноидном** синдроме увеличивается значительно по сравнению с исходной и остается повышенной на протяжении нескольких часов и даже суток.

В ряде случаев удается обнаружить наличие карциноида кишечника с помощью **колоноскопии** (при локализации в толстой кишке), **сьюнскопии** (при локализации в тощей кишке), рентгеноскопии кишечника, **магниторезонансной** томографии.

Диагноз подтверждается результатами гистологического исследования **биопсийных** препаратов. При окраске гематоксилином и эозином выявляются мелкие полигональные или круглые клетки с **базофильными** ядрами. Клетки сгруппированы в розетки, гнезда и дают **аргирофильную** реакцию при специальной окраске.

Метастазы опухоли в печень распознаются достаточно легко с помощью УЗИ и компьютерной томографии печени. **Карциноид** является злокачественной опухолью, но растет медленно и поздно **метастазирует**. Наиболее характерны метастазы в регионарные лимфоузлы, печень, возможно **метастазирование** в шейные лимфоузлы, легкие, головной мозг, кости, яичники.

Клиническая симптоматика карциноида сходна в некоторой степени с **феохромоцитомой**. Дифференциальная диагностика этих заболеваний представлена в табл. 38.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. **Копрологический** анализ: **копроцитограмма**, определение суточного объема кала.
3. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, натрия, калия, хлоридов, кальция, глюкозы, билирубина, **аминотрансфераз**.

Табл. 38. Дифференциальная диагностика карциноида и феохромоцитомы

Признаки	Карциноид	Феохромоцитома
Ознобоподобный тремор	Не характерен	Характерен
Приливы крови с покраснением лица, шеи , туловища	Чрезвычайно характерны, ярко выражены	Могут быть, менее выражены
Артериальная гипертензия	Не характерна, но может быть кратковременно во время прилива крови, затем сменяется артериальной гипотензией	Артериальная гипертензия пароксизмальная и нередко постоянная
Гипертрофия левого желудочка	Не характерна	Характерна
Гипертрофия правого желудочка	Характерна	Не характерна
Гипергликемия или нарушение толерантности к углеводам	Не характерно	Характерно
Повышение экскреции с мочой и содержание в крови адреналина и норадреналина	Не характерно	Характерно
Повышение содержания серотонина в крови	Характерно	Не характерно
Повышенная экскреция с мочой 5-ГОИУК	Характерна	Не характерна
Увеличение надпочечника (УЗИ , компьютерная томография)	Не наблюдается	Характерно

4. Определение содержания в крови серотонина, норадреналина, адреналина, кортизола.
5. Определение суточной экскреции с мочой адреналина, норадреналина, **ванилилминдальной** кислоты, **5-ГОИУК**.
6. **УЗИ** органов брюшной полости.
7. Колоноскопия, **слюноскопия**, исследование **биоптатов** с выявлением **аргиروفильных** клеток.
8. **ФЭГДС**.
9. Компьютерная томография органов брюшной полости, поджелудочной железы, надпочечников.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Хронический гепатит — полиэтиологический диффузный воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 месяцев (Рекомендации Европейского (Рим, 1988) и Всемирного (Лос-Анджелес, 1994) конгрессов гастроэнтерологов). В отличие от цирроза печени при хроническом гепатите *не нарушается архитектура печени*.

Хронический гепатит является широко распространенным заболеванием. По данным А. Ф. Блюгера и Н. Новицкого (1984) распространенность хронического гепатита составляет 50-60 больных на 100 000 населения. По данным С. Н. Соринсона (1997) хронический гепатит встречается у 596 взрослого населения.

Этиология и патогенез

Перенесенный острый вирусный гепатит

Самая частая причина хронического гепатита — перенесенный острый вирусный гепатит. В настоящее время установлена возможность хронизации четырех из семи форм острых вирусных гепатитов — В, С, D, G.

Перенесенный острый вирусный гепатит В

Перенесенный острый вирусный гепатит В (ОВГ-В) — одна из наиболее частых причин хронического вирусного гепатита.

По данным ВОЗ в мире насчитывается до 300 000 000 носителей вируса гепатита В (HBV). Согласно данным С. В. Жаворонка (1990), в республике Беларусь проживает около 3 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В. Ежегодно вновь инфицируется около 64 тысяч человек (В. И. Вотяков и соавт., 1996).

Острый вирусный гепатит В переходит в хронический вирусный гепатит приблизительно в 5-10% случаев (С. Н. Соринсон, 1997).

Критерии угрозы трансформации острого вирусного гепатита В в хронический (С. Н. Соринсон, 1987, 1997):

- наличие сопутствующей дельта-инфекции;
- предшествующее алкогольное поражение печени, угнетение иммунного ответа при болезнях печени, крови, диффузных болезнях соединительной ткани, лечении **глюкокортикоидами**;
- тяжелое течение острого вирусного гепатита В;
- затяжное течение острого вирусного гепатита В (более 3 месяцев);
- рано проявляющаяся и устойчивая **гипергаммаглобулинемия**;
- сохранение в крови HBsAg более 60 дней и HBeAg более 2 месяцев, антител к HBcAg класса **IgM** более 45 дней;

- высокое содержание в крови HBV-ДНК (определяется методом полимеразной цепной реакции);
- наличие в крови ЦИК больше 10 ед;
- монотонно низкие концентрации анти-HBe без тенденции к увеличению титра;
- устойчивое снижение количества **Т-лимфоцитов** в крови;
- наличие **HLA B₁₈, B₃₅, B₇** (предрасполагают к ХПГ), **B₈** (пред-располагает к ХАГ);
- увеличение содержания в крови антигена **pre-SI** и повышение коэффициента **pre-SIAg/HBsAg** (этот критерий особенно важен у больных с **HBVe(-)**, т.е. инфицированных **мутантным** штаммом, утратившим способность синтезировать HBeAg).

Основными путями передачи вируса гепатита В являются парентеральный (различные инъекции, особенно внутривенные, переливания крови, ее заменителей и компонентов), половой и от матери к плоду.

При инфицировании вирусом гепатита В возможны различные исходы (Sherlock, 1989) (рис. 16).

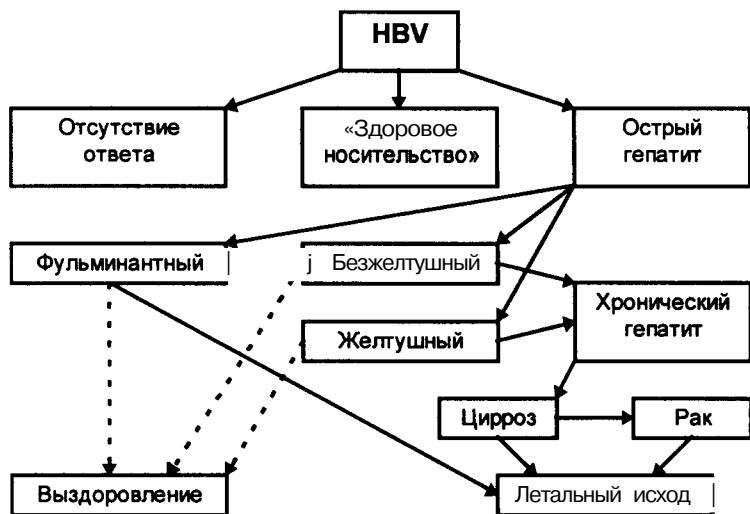


Рис. 16. Исходы инфицирования вирусом гепатита В.

Примечания:

1. Отсутствие **ответа** обусловлено наличием иммунитета к вирусу гепатита В.

2. «Здоровое носительство» — HBsAg определяется в большом количестве, но некроз гепатоцитов отсутствует.

Острый вирусный гепатит В проявляется в **безжелтушной**, **желтушной** или в **фульминантной** формах. После разрешения **ОВГ-В** через 4-6 недель от начала болезни HBsAg исчезает из сыворотки.

Переход процесса в хронический вирусный гепатит **сопровождается HBsAg-емией**. Хронический вирусный гепатит В (ХВГ-В) может эволюционировать в цирроз печени (ЦП), на фоне которого может развиваться рак печени.

Строение вируса гепатита В

Вирус гепатита В представляет собой сферическое образование диаметром 42-45 нм, имеет внешнюю **липопротеиновую** оболочку и внутреннюю часть — **нуклеокапсид** или сердцевину (core) вируса.

Внешняя оболочка вируса располагается в цитоплазме инфицированного **гепатоцита** и содержит белки-антигены: поверхностный (**superficialis**) HBsAg и антигены **pre-S1, pre-S2**. HBsAg часто обнаруживается в плазме крови больных хроническим гепатитом в виде сферических частиц диаметром 22 нм, а также в виде нитчатых структур размером 16-25 нм.

По антигенной характеристике выделяют 4 основных субтипа HBsAg: **adw, adr, ayw, ayr** в зависимости от содержания одной общей **группоспецифической** детерминанты **a** и двух из четырех субтипových детерминант **d, y, w, r**.

На наружной оболочке вируса гепатита В в зоне, предшествующей области HBsAg, расположены белки-антигены **pre-S1 и pre-S2**. Эти антигены играют огромную роль в механизме взаимодействия вируса гепатита В с **гепатоцитами**.

Внутренняя часть вируса гепатита В (нуклеокапсид) проникает в ядро гепатоцита и содержит следующие компоненты:

- **HBcAg (HBcoreAg)** — сердцевинный **антиген**, локализуется исключительно в ядрах гепатоцитов и не обнаруживается в крови;
- **HBprecoreAg (HBeAg)** — локализуется в **нуклеокапсиде** вируса рядом с HBcAg, представляя **секретируемую** растворимую его часть; допускается существование двух вариантов HBeAg — HBeAg1 и HBeAg2, отличающихся по степени связи с HBcAg, HBeAg **циркулирует** в крови;
- **HBxAg** — информация о его значении пока недостаточна; предполагается, что он может быть индуктором толерантности организма к вирусу гепатита В (С. Д. Подымова, 1998);
- **HBpol** — маркер синтеза ДНК-полимеразы;
- геном вируса гепатита В — **HBV-ДНК** — кольцевая **двухнитчатая** молекула ДНК; одна нить (цепь) на 30% короче другой. Недостающая часть ДНК достраивается из **нуклеотидов** хозяина с помощью ДНК-полимеразы;
- фермент ДНК-полимеразы.

В геноме вируса гепатита В (ДНК) содержатся следующие гены, кодирующие синтез антигенов:

- ген **pre-S/S** — кодирует синтез HBsAg, а также **pre-S1 и pre-S2**;

- ген С — кодирует синтез HBcAg и HBeAg;
- ген X — кодирует синтез HBxAg, регулирует экспрессию вирусных генов и процесс репликации HBV;
- ген Р — ген **полимеразы**, в основном кодирует HBpol-маркер, а также принимает участие в кодировании HBcAg.

В организме больного вирусным гепатитом В ко всем вирусным антигенам (HBcAg, HBeAg, HBsAg, pre-S1, pre-S2, HBxAg, HBpol) вырабатываются антитела: анти-HBc, **анти-HBe**, анти-HBs, **анти-pre-S1**, **анти-pre-S2**, **анти-HBx**, анти-HBpol. Данные антигены и антитела к ним представляют собой комплекс специфических маркеров HBV. Определение этих маркеров имеет диагностическое, прогностическое и эпидемиологическое значение. Значение определения в крови анти-HBx и анти-HBpol пока еще недостаточно известно.

Строение вируса гепатита В схематично представлено на рис. 17.

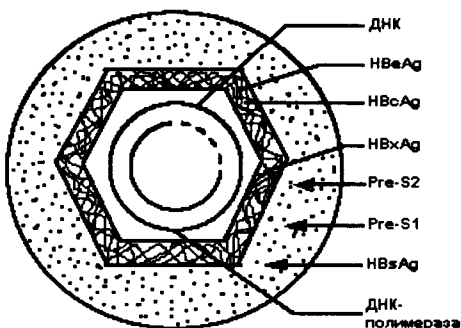


Рис. 17. Схема строения вируса гепатита В.

Основные серологические маркеры вируса гепатита В

HBsAg — наружный компонент вируса гепатита В, появляется в крови больных острым гепатитом в продромальном периоде болезни, сохраняется около 1-4 мес, исчезает при выздоровлении. Определение HBsAg в крови — признак **персистенции** вируса гепатита В. Это наблюдается у $1/3$ больных хроническими заболеваниями печени. Могут быть случаи «здорового **носительства**» HBsAg.

HBeAg — определяется в крови больных с положительным HBsAg, выявляется на ранних стадиях острого вирусного гепатита В вскоре после появления HBsAg и исчезает к периоду развернутой клинической картины.

При хронизации воспалительного процесса в печени HBeAg сохраняется вместе с HBsAg в крови в течение длительного срока.

Наличие HBeAg отражает фазу репликации вируса гепатита В и коррелирует с высокой активностью воспалительного процесса в печени и контагиозностью больного.

HBsAg — в крови не обнаруживается, располагается в ядрах **гепатоцитов**. В последние годы с помощью **иммуноэлектронной микроскопии** HBsAg обнаружен также и в цитоплазме **гепатоцитов** больных.

После заражения вирусом гепатита В в процессе иммунного ответа в крови появляются антитела к антигенам вируса.

Первыми появляются *антитела к HbcAg* — *HBcAb* (*HbcAntibody*), уже через 2-4 недели после появления HBsAg. Большая часть антител в это время представлена классом **IgM** (**HBcAbIgM**), которые сохраняются в сыворотке крови больных 6-9 мес. Наличие HBcAbIgM свидетельствует об остром или хроническом гепатите с продолжающейся репликацией вируса гепатита В. Несколько позже в крови появляются **HBcAb** класса **IgG**, которые могут определяться как на перенесенный и полностью разрешившийся острый вирусный гепатит В, так и на **персистенцию** вируса гепатита В.

Антитела к HbeAg — *HBeAb* — появляются приблизительно через 2 недели от начала острого вирусного гепатита В и по мере уменьшения концентрации HBeAg остаются в крови от 1 до 5 лет и более. Появление HBeAb свидетельствует о выздоровлении больного или о переходе острого вирусного гепатита в хронический, при этом репликация вируса гепатита В прекращается или значительно снижается, происходит интеграция генома вируса гепатита В в геном **гепатоцита**, что сопровождается снижением активности воспалительного процесса.

Антитела к HBsAg — *HBsAb* — обнаруживаются через 3-5 месяцев после начала острого гепатита В. Они могут определяться в крови больного в течение 5-10 и более лет. Появление этих антител говорит об иммунном разрешении инфекции, но при этом не исключается наличие вируса гепатита В в **гепатоцитах**.

С. Д. Подымова (1993) считает, что только эти антитела обладают защитными свойствами, обеспечивают иммунитет к вирусу гепатита В.

Непосредственным **цитопатическим** действием сам вирус гепатита В не обладает (т.е. сам вирус **гепатоциты** не разрушает), поражение печени объясняется выраженным иммунным ответом организма на внедрение в **гепатокит** вируса.

В жизнедеятельности вируса гепатита В различают две фазы: фазу репликации и фазу интеграции.

В фазу репликации происходит воспроизведение (размножение) вируса. **Гепатотропность** вируса гепатита В, способность его проникать в гепатокит определяется белками внешней оболочки области pre-S. На мембранах гепатоцитов имеются зоны полимеризованного альбумина, соответствующие рецепторам **pre-S1**.

Благодаря взаимодействию белков **pre-S** с рецепторами к ним на поверхности гепатоцита вирус прикрепляется к **гепатоциту**. В фазе репликации ДНК вируса проникает в ядро гепатоцита и на ней, как на матрице, с помощью **ДНК-полимеразы**, синтезируется **нуклеокапсид** вируса, содержащий ДНК вируса, антигены **HBsAg**, **HBеAg**, **HBxAg**. Антигены **HBsAg** и **HBеAg** являются основной мишенью иммунной системы. Затем **нуклеокапсид** мигрирует из ядра в цитоплазму, где реплицируются белки внешней оболочки (**HBsAg**) и таким образом, происходит сборка полного вириона. При этом избыток **HBsAg**, не использованный для сборки вируса, через межклеточное пространство попадает в кровь. Полная сборка (репликация) вируса заканчивается презентацией его растворимого **нуклеокапсидного** антигена — **HBеAg** на мембране гепатоцита, где происходит его «узнавание» **иммуноцитами**. В защите вируса от воздействия иммунной системы огромную роль играет секреция **HBеAg** в кровь. Установлено, что циркулирующий **HBеAg** подавляет оба звена иммунитета (С. Н. Соринсон, 1997). Клеточный иммунитет **ингибируется** путем снижения синтеза **γ-интерферона** (именно он играет важнейшую роль в процессе распознавания антигенов вируса гепатита В **Т-лимфоцитами**), гуморальный — благодаря подавлению образования антител **В-лимфоцитами**. Таким образом **HBеAg** способен вызывать состояние **иммунотолерантности** и это замедляет его удаление из инфицированных гепатоцитов.

В настоящее время установлена способность вируса гепатита В к мутациям. Мутации с разной частотой могут возникать практически во всех генах вируса гепатита В, но наиболее часто — в области гена, кодирующего синтез **HBеAg**. В результате мутации вирус теряет способность синтезировать **HBеAg** и это позволяет вирусу избавиться от надзора иммунной системы и избежать элиминации. Таким образом, можно считать, что мутация вируса может рассматриваться как способ защиты от иммунной системы и выживания (сохранения) вируса в организме человека. Bonino (1994) определяет мутировавший вирус гепатита В как **«HBV минус HBеAg»**. Он нередко выявляется при наиболее тяжело протекающих заболеваниях печени, вызванных вирусом гепатита В, в частности, при **HBsAg-негативном** варианте хронического гепатита, который имеет следующие особенности (С. Д. Подымова, 1996):

- отсутствие в крови **HBеAg** при наличии маркеров репликации **HBV**;
- обнаружение ДНК **HBV** в сыворотке крови и **HBsAg** в **гепатоцитах**;
- наличие в инфицированных **гепатоцитах** как **цитоплазматических**, так и ядерных антигенов **нуклеокапсида HBV**;
- более тяжелое клиническое течение заболевания;
- менее выраженный ответ на лечение интерфероном по сравнению с **HBеAg-позитивным** вариантом хронического гепатита В.

Следовательно, вирус типа «HBV минус HBeAg» более патогенен, чем немутировавший тип HBV, возможно, это обусловлено более высокой **цитопатогенностью** или большей эффективностью **цитотоксических Т-лимфоцитов**.

С. Д. Подымова (1996) указывает, что в настоящее время более обоснована точка зрения, согласно которой «**HBV** минус HBeAg» обычно обнаруживают при отсутствии толерантности к вирусу, а популяции немутировавшего («дикого») вируса преобладают при наличии толерантности к нему. Неузнаваемость **мутантных HBV** обуславливает неполноценность иммунного ответа, что меняет течение и исход вирусного гепатита В (Thomas, 1995).

Маркерами фазы репликации вируса гепатита В являются:

- выявление в крови HBeAg, **HBcAbIgM** (коэффициент $\text{HBcAbG/HBcAbM} < 1.2$), вирусной ДНК в концентрации $> 200 \text{ нг/л}$ (определяется с помощью полимеразной цепной реакции), **ДНК-полимеразы** и антигенов **pre-S** (характеризующих функциональную активность **альбуминчувствительности** рецепторов);
- выявление в **гепатоцитах** HBeAg и HBV-ДНК.

У 7-12% больных хроническим вирусным гепатитом В возможен спонтанный переход фазы репликации в **нерепликативную** фазу (при этом из крови исчезает HBeAg и появляются **HBeAb**). Именно фаза репликации обуславливает тяжесть поражения печени и **контагиозность** больного.

Установлено, что *репликация вируса гепатита В происходит не только в печени* — в **гемопозитических** клетках-предшественниках (в костном мозге); эндотелии; моноцитах, макрофагах лимфатических узлов и селезенки, эндотелии сосудов почек; железистом эпителии и **фибробластах стромы** желудка и кишечника; в **стромальных** фибробластах яичек; **нейроцитах** и **стромальных** фибробластах периферических, нервных ганглиев; фибробластах дермы (Malson et al, 1993). В 1995-1996 г. была показана репликация вируса гепатита В в тканях сердца, легких, головного мозга, половых желез, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез.

Внепеченочная репликация вируса гепатита В может быть причиной развития разнообразных внепеченочных (системных) проявлений заболевания — хронической генерализованной инфекции (В. В. Серов, 1997).

В фазу интеграции происходит интегрирование (встраивание) фрагмента вируса гепатита В, несущего ген HBsAg, в геном (ДНК) **гепатоцита** с последующим образованием преимущественно HBsAg. При этом репликация вируса прекращается, однако генетический аппарат гепатоцита продолжает синтезировать HBsAg в большом количестве.

Вирусная ДНК может быть интегрирована не только в **гепатоциты**, но и в клетки поджелудочной железы, слюнных желез, **лейкоциты**, сперматозоиды, клетки почек.

Фаза интеграции сопровождается становлением **клинико-морфологической** ремиссии. В этой фазе в большинстве случаев формируется состояние иммунологической толерантности к вирусу, что приводит к купированию активности процесса и **носителю** HBsAg. Интеграция делает вирус недостижимым для иммунного контроля.

Серологические маркеры фазы интеграции:

- наличие в крови только HBsAg или в сочетании с HBcAbIgG;
- отсутствие в крови вирусной ДНК-полимеразы и ДНК-вируса;
- **сероконверсия** HBeAg в HBeAb (т.е. исчезновение из крови HBeAg и появление HBeAb).

В последние годы установлено, что при гепатите В интеграция генома вируса с геномом **гепатоцита** не **облигатна**, а факультативна. У подавляющего большинства больных острым гепатитом В она не развивается. В редких случаях хронизация HBV-инфекции может протекать без интеграции с геномом инфицированных **гепатоцитов**. У таких больных регистрируется продолжающаяся активная репликация HBV.

Патогенез хронического вирусного гепатита В

Как указывалось выше, сам вирус гепатита В не цитопатогенен в отношении гепатоцита. Развитие заболевания зависит от изменений, происходящих в фазе репликации вируса; характера и выраженности иммунного ответа; выраженности аутоиммунных механизмов; активизации соединительной ткани в печени и процессов активации перекисного окисления **липидов**.

А. Изменения в гепатоцитах, происходящие в фазе репликации вируса

После **того**, как вирус гепатита В проник в **кровоток**, он с помощью белков **pre-S1** и S2 проникает в **гепатоцит**, где происходит фаза репликации вируса, т.е. в гепатоцитах вырабатывается большое количество новых вирусных частиц.

В ходе фазы репликации вируса происходит изменение **гепатоцитов**, в ряде случаев появляются **«мутантные гепатоциты»**, т.е. **на поверхности гепатоцитов** появляются как вирусные, так и **вирус-индуцированные неоантигены**.

В ответ на это развивается иммунный ответ организма с повреждением гепатоцитов, что и определяет форму хронического гепатита.

Б. Характер и выраженность иммунного ответа организма

При ХГ вирусной этиологии развиваются иммунные реакции, степень выраженности которых во многом зависит от генетических особенностей иммунного ответа, а также от особенностей **HLA-системы**; в частности наличие **HLA В₈** предрасполагает к более выраженному иммунному ответу.

В **гепатологии** долго обсуждается вопрос относительно основного вирусного антигена, экспрессированного на мембране **гепатоцитов** и служащего мишенью для **цитотоксических эффекторных** Т-лимфоцитов. Кандидатом на эту роль может быть любой антиген вируса гепатита В. Долгое время таким антигеном считался **HBsAg**.

*В настоящее время основной мишенью иммунной агрессии при хроническом вирусном гепатите признан **HBsAg**, на который направлены цитотоксичность Т-лимфоцитов и антителозависимая клеточная цитотоксичность.* Наряду с этим огромную роль играет второй антиген **HBeAg**, который собственно является субкомпонентом **HBsAg**.

Основным видом иммунопатологической **реакции**, развивающейся по отношению к **гепатоцитам**, является *гиперчувствительность замедленного типа* (ГЗТ) к **HBeAg**, **HBsAg**.

Развитие того или другого варианта ХГ зависит от выраженности ГЗТ, а также от соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, принимающих участие в этой реакции.

Хронический персистирующий гепатит (ХПГ) характеризуется слабым иммунным ответом организма на антигены вируса гепатита В. При ХПГ имеется некоторое снижение функции **Т-хелперов**, сохранность функции Т-супрессоров, низкая сенсibilизация **иммуноцитов** к антигенам вируса и печеночному **липопротеину**, гипопункция **Т-киллеров**, нормальная функция натуральных киллеров (NK). При этом создаются условия для персистирования вируса гепатита В (недостаточное образование противовирусных антител), отсутствуют выраженные аутоиммунные процессы (низкая и преходящая сенсibilизация к специфическому печеночному липопротеину, сохраненная функция Т-супрессоров), нет выраженного синдрома цитолиза (функция Т-киллеров и NK не повышена).

При хроническом активном гепатите В (ХАГ) имеется снижение функции Т-супрессоров, высокая сенсibilизация Т-лимфоцитов к вирусным антигенам и печеночному специфическому липопротеину, усиленная продукция антител к ним, повышение функции Т-киллеров и NK. Эти обстоятельства создают условия для развития активного **иммуновоспалительного** процесса в печени, выраженного синдрома цитолиза. При **ХАГ** с высокой активностью иммунный ответ напряжен, **РГЗТ** очень выражена, развиваются значительные некрозы печеночной ткани.

При этом наблюдается выраженная **макрофагальная** клеточная реакция, направленная на усиленную резорбцию **некротизированных** гепатоцитов. Однако полной элиминации вируса не происходит.

При **ХАГ** с высокой активностью развиваются также обширные **иммунокомплексные** реакции: **васкулиты (венулиты, капилляриты, артериолиты, артерииты)** (рис. 18). Эти васкулиты развиваются в различных органах и тканях в связи с экстрапеченочной репликацией вируса гепатита В и **иммунокомплексным** поражением сосудов. Отражением этих реакций является развитие при **ХАГ** артритов, полимиозита, синдрома **Шегрена**, миокардита, фиброзирующего альвеолита.

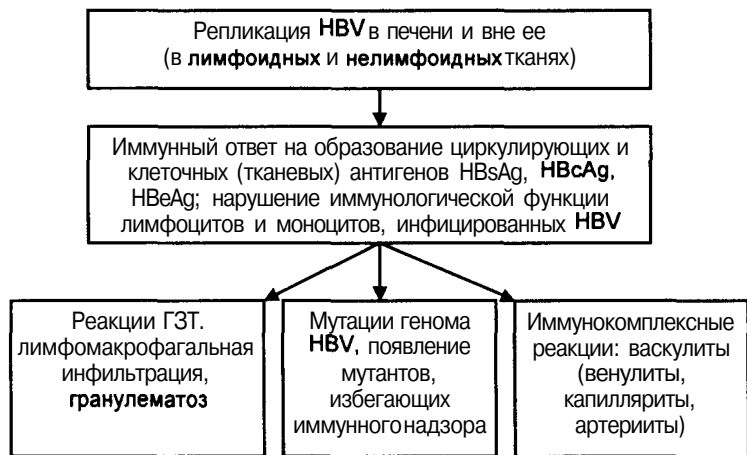


Рис. 18. Патогенез поражения органов и тканей при инфицировании вирусом гепатита В (З. Г. Апрецина, В. В. Серов, 1993).

Таким образом, при **ХАГ-В** патологический иммунный ответ обуславливает повреждение гепатоцитов (выраженный синдром цитолиза), приводит к мутации HBV (т.е. к возникновению вируса мутанта, который не может быть элиминирован и поэтому поддерживает деструкцию гепатоцитов) и развитию **иммунокомплексной** патологии, обуславливающей внепеченочные проявления ХАГ-В.

В. Выраженность аутоиммунных механизмов

Аутоиммунные реакции имеют наибольшее патологическое значение при хроническом аутоиммунном гепатите, однако играют большое значение и при хроническом вирусном гепатите В.

Пусковым механизмом развития аутоиммунных механизмов является дефицит **Т-супрессорной** функции, что может быть вро-

жденным (чаще) или приобретенным дефектом. Особенно часто дефицит **Т-супрессорной** активности имеет место при **HLA Bg**.

При **ХАГ-В** наибольшее значение имеет развитие аутоиммунных реакций к *печеночному специфическому* **липопротеину** (LSP) и антигенам мембраны печени. Впервые печеночный специфический **липопротеин** был выделен **Meyer, Büschenfeld** в 1971 г.

LSP представляет собой гетерогенный материал из мембран **гепатоцитов**, содержащий 7-8 антигенных детерминант, некоторые из них печеночно-специфичны, другие — неспецифичны. В норме LSP не доступен лимфоцитам, становится доступен при цитолизе. Антитела к LSP вызывают аутоиммунную реакцию с развитием **антителозависимого** клеточного цитолиза **гепатоцитов**.

При хронических вирусных заболеваниях печени частота сенсибилизации к LSP находится в пределах 48-97%.

Другие антитела (антиядерные, к гладкой мускулатуре, митохондриям) при ХАГ-В встречаются реже, они играют большую роль при **ХАГ** аутоиммунной природы.

Итак, при ХАГ-В **Т-лимфоциты**, сенсибилизированные к вирусным антигенам, воспринимают измененные вирусом гепатоциты со специфическими антигенами **LSP-детерминантами**, как чужие. Наряду с иммунным **Т-клеточным** цитолизом гепатоцитов развивается **аутоенсибилизация** к LSP, что поддерживает воспалительный процесс в печени.

Г Активация соединительной ткани в печени

При ХГ активируется соединительная ткань в печени. Причина активации не ясна, но предполагается, что она вызывается гибелью гепатоцитов, паренхимы печени.

Активированная соединительная ткань оказывает повреждающее влияние на интактные гепатоциты, что способствует развитию ступенчатых некрозов и **самопрогрессированию** активного гепатита.

*Д. Активация процессов **перекисного** окисления **липидов***

Перекисное окисление **липидов** (ПОЛ) значительно активируется при **ХГ-В**, особенно при **ХАГ**.

В результате активации ПОЛ образуются свободные радикалы и перекиси, которые стимулируют процессы **фиброзообразования** в печени и способствуют цитолизу гепатоцитов.

Инфицирование вирусом гепатита D, перенесенный острый гепатит D

Вирус гепатита D (D-вирус, дельта-вирус) открыт **Rizzett** в 1977 г. Структурно D-вирус представляет собой частицу величиной 35-37 нм, состоящую из наружной оболочки (**липиды** и HBsAg) и внутренней части.

Внутренняя часть вируса гепатита D (**HDV**) состоит из генома и белка, кодирующего синтез специфического антигена — **HDAg**. Геном представляет собой циркулярную **однонитевую** РНК очень мелких размеров. **HDAg** состоит из двух белков с аминокислотной цепью разной длины, регулирующих скорость образования генома. Белок меньших размеров стимулирует, а более крупный белок тормозит синтез генома (геномный и антигеномный белки).

Выделяют три генотипа HDV — I, II, III. Среди генотипа I выделяют два подтипа — *1a* и *1b*. Все генотипы относятся к одному **серотипу**, поэтому образующиеся к ним антитела универсальны. Схема строения вируса гепатита D показана на рис. 19.

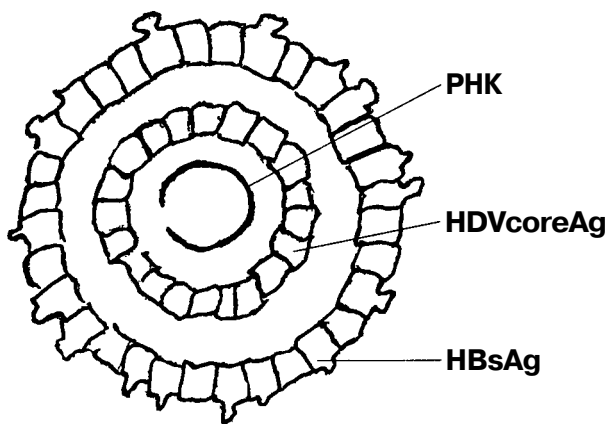


Рис. 19. Схема строения вируса гепатита D (С. Н. Соринсон, 1997).

Репликация вируса гепатита D происходит в присутствии вируса гепатита В. HDV встраивается во внешнюю оболочку HBV, состоящую из HBsAg. Однако, по данным Smedile (1994), возможно развитие HDV-инфекции при **отсутствии** HBsAg, т. к. отсутствие собственной **полимеразы** у вируса компенсируется клеточной (гепатоцеллюлярной) полимеразой.

Вирус гепатита D локализуется в ядре гепатоцита.

Источник инфекции — больные вирусным гепатитом В (острым или хроническим), одновременно инфицированные вирусом D.

Пути передачи D-инфекции такие же, как гепатита В:

- парентеральный, переливание крови, ее компонентов;
- половой;
- от матери к плоду.

Последние два пути заражения имеют несколько меньшее значение, чем при HBV-инфекции.

Проникнув в организм, D-вирус попадает в ядро гепатоцита, становится полноценным и реплицируется только в окружении HBsAg.

D-вирус в отличие от вируса гепатита В обладает **непосредственным цитопатическим действием на гепатоцит**.

Вероятно, этот факт является важнейшим в патогенезе хронического вирусного гепатита D. Аутоиммунные механизмы, вызываемые непосредственно **D-антигеном**, также имеют большое значение. Кроме того, так как он присутствует лишь вместе с вирусом гепатита В, то в патогенез включаются также и механизмы хронизации гепатита В.

- **цитопатическое** действие вируса гепатита D;
- аутоиммунные механизмы, характерные для хронического гепатита В и вызываемые также вирусом гепатита D;
- активация соединительной ткани в печени;
- активация ПОЛ.

Патогенетические факторы хронического гепатита D

Заражение вирусом D может произойти одновременно с заражением вирусом гепатита В (**коинфекция**), но возможна и суперинфекция **D-вирусом** больного, уже зараженного гепатитом В.

В случае присоединения D-вируса к хроническому вирусному гепатиту В отмечается его утяжеление, чаще наблюдается переход в **ХАГ** и цирроз печени. При присоединении D-вируса к острому гепатиту В, наблюдается его тяжелое, фульминантное течение и быстрый переход в цирроз печени (**циррозогенность HDV**).

Эндемичными по дельта-инфекции являются **Молдавия**, Туркменистан, Узбекистан, Казахстан, Центральная и Южная Африка, Южная Америка, Южная Индия, страны Среднего Востока и Средиземноморья.

Инфицирование вирусом гепатита С, перенесенный вирусный гепатит С

Вирус гепатита С идентифицирован в 1989 г. **Houghton** и соавт. Часто приводит к развитию хронического гепатита, который может прогрессировать в цирроз печени и **гепатоцеллюлярный рак**. Переход острого вирусного гепатита С в хронический наблюдается в 50-80%.

Вирус гепатита С (**HCV**) представляет собой мелкий вирус, размером 30-38 нм, имеет оболочку и внутреннюю часть — серд-

цевину. Оболочка содержит **гликопротеины E₁ и E₂**, NS1. Внутренняя часть содержит геном вируса — длинную **одонитевую** линейную РНК и белок **С-антиген** (С-core protein).

Геном вируса имеет участки, кодирующие синтез структурных и неструктурных белков. К структурным белкам относятся С-белок сердцевинки и гликопротеины оболочки **E₁, E₂**. К неструктурным белкам относятся ферменты, играющие роль в репликации вируса, РНК-зависимая РНК-полимераза, белки **NS2, NS4, NS3-геликаза (металлопротеиназа)**. Ключевая роль в репликации вируса С принадлежит **NS3-протеиназе** — ферменту, катализирующему заключительный этап синтеза вирусного полипротеина. К каждому из структурных и неструктурных белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Эти антитела не обладают **вируснейтрализующими** свойствами.

Выделяют 6 генотипов вируса гепатита С, классификация которых основана на анализе **5'-терминального** участка неструктурного региона NS5 (генотипы *1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5, 6*).

В Северной Африке распространен 4, в Северной и Юго-Восточной Азии и на Дальнем Востоке — 1, 2, 6, в США — 1 генотипы (Simmonds и соавт., 1994).

Схематично строение вируса гепатита С представлено на рис. 20.

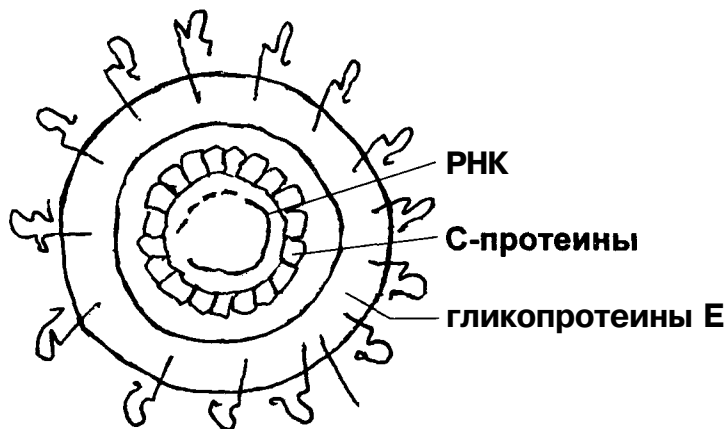


Рис. 20. Схема строения вируса гепатита С (С. Н. Соринсон, 1997).

В мире насчитывается более 500 000 000 носителей вируса гепатита С (Подымова С. Д., 1996). Генотип 1b ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, более высоким содержанием РНК HCV в сыворотке **крови**, худшим ответом на лечение анти-вирусными препаратами и большей вероятностью серьезного ре-

цидыва гепатита С после трансплантации печени (S. Sherlock, 1995). Генотип 4 ассоциируется с плохим ответом на **интерферонотерапию**.

Хроническая инфекция HCV обычно начинается в мягкой форме, однако у 50% больных в течение 10 лет болезнь прогрессирует, у 10-20% — развивается цирроз печени, менее часто — рак печени.

Вирус гепатита С является РНК-вирусом. Сывороточными маркерами вируса гепатита С служат РНК вируса и антитела к HCV (HCVAb).

Пути передачи вируса гепатита С:

- парентеральный, особенно **трансфузионный** (переливание крови, ее компонентов — **криопреципитата**, фибриногена, факторов VIII и IX; парентеральное введение различных лекарств; гемодиализ); HCV является главной причиной **посттрансфузионного** гепатита (85-95% всех случаев);
- половой путь;
- от матери плоду (через плаценту).

Гистологические проявления хронического гепатита С варьируют от ХПГ до **ХАГ** с циррозом или без цирроза печени. Распространение гепатита С во многом зависит от экологических факторов. По данным С. В. Жаворонка (1995), в Республике Беларусь, в экологически неблагополучной после аварии на Чернобыльской АЭС зоне частота выявления анти-HCV среди взрослого населения составляет 5.34%, что в 8 раз превышает аналогичный показатель среди лиц, проживающих в «чистых» регионах (0.71%).

Существует 2 главных механизма повреждения печени вирусом гепатита С:

- прямое **цитопатическое (цитотоксическое)** действие вируса С на гепатоциты;
- **иммуноопосредованное** повреждение печени, в пользу чего говорят данные о том, что вирусный гепатит С может ассоциироваться с аутоиммунными заболеваниями (синдром **Шегрена**, криоглобулинемия и др.), а также обнаружение в **биоптатах** печени больных вирусным гепатитом С **лимфоидно-клеточной** инфильтрации, состоящей из В- и Т-лимфоцитов.

Маркеры вируса гепатита С обнаруживаются среди медицинского персонала гематологических отделений в 12.8%, у больных с заболеваниями крови — в 22.6%, у больных хроническим гепатитом — в 31.8%, у больных циррозом печени — в 35.1% случаев, среди населения России — у 1.5-5% жителей (Н. Л. Крылов, 1993).

Иммунитет при гепатите С является не оптимальным (его называют субоптимальным), что не обеспечивает надежного контроля над инфекционным процессом. Поэтому острый вирусный гепатит С так часто трансформируется в хронический, этим же объясняется и частое реинфицирование вирусом С. Вирус гепатита С

«ускользает» из-под иммунологического надзора. Объясняется это уникальной способностью вируса гепатита С постоянно изменять антигенную структуру, многократно обновляться в течение даже одной минуты. Такая постоянная изменчивость вируса гепатита С приводит к тому, что в течение суток появляется 10^{10-11} антигенных вариантов HCV, которые близки, но все-таки **иммунологически** различны. В такой ситуации система иммунитета не успевает непрерывно распознавать все новые и новые антигены и непрерывно продуцировать нейтрализующие их антитела. В структуре HCV максимальная изменчивость отмечается в антигенах оболочки, белок С сердцевины меняется мало.

Течение **HCV-инфекции** растягивается на многие годы (по типу медленной вирусной инфекции). Клинически выраженный хронический гепатит развивается в среднем через 14, цирроз печени — через 18, гепатокарцинома — через 23-18 лет (Castells и соавт., **Tong** и **соавт.**, 1995).

Отличительная особенность острого вирусного гепатита С — **торпидное**, латентное или **малосимптомное** течение, обычно длительное время остающееся нераспознанным, вместе с тем постепенно прогрессирующее и в дальнейшем быстро приводящее к развитию цирроза печени с **гепатоцеллюлярной** карциномой (вирус гепатита С — «ласковый убийца»).

Маркерами фазы репликации вируса гепатита С являются обнаружение в крови **анти-HCVcoreIgM** и **IgG** с показателями коэффициента **анти-HCVIgG/IgM** в пределах 3-4 УЕ при отсутствии **анти-HCVNS4** и обнаружения HCV-РНК в крови.

Вирус гепатита С может реплицироваться и **внепеченочно**, в том числе в моноцитах.

Инфицирование вирусом гепатита G, перенесенный острый вирусный гепатит G

В настоящее время установлена самостоятельность вируса G; его роль в этиологии острых гепатитов, а тем более хронических гепатитов сейчас широко обсуждается. Вирус гепатита G передается парентерально. Он является РНК-содержащим вирусом. В Европе и США заражение вирусом гепатита G встречается у больных хроническим гепатитом В (в 10% случаев), хроническим гепатитом С (в 20% случаев), алкогольным гепатитом (в 10% случаев), у 20% больных гемофилией (D. **Moradpour**, H. **Blum**, 1998). Острый вирусный гепатит G может трансформироваться в хронический гепатит G, цирроз печени и, возможно, рак печени.

Злоупотребление алкоголем

Злоупотребление алкоголем — одна из важнейших причин хронического гепатита. Патогенез хронического алкогольного гепатита заключается в следующем:

- непосредственное токсическое и некробиотическое влияние алкоголя на печень;
- очень выраженное токсическое влияние на печень метаболита алкоголя **ацетальдегида** (он в 30 раз токсичнее алкоголя);
- резкая активация под влиянием алкоголя перекисного окисления **липидов** в печени, образование свободных радикалов, интенсивно повреждающих **гепатоциты** и **лизосомные** мембраны, вследствие чего высвобождаются **лизосомальные** ферменты, усугубляющие повреждение гепатоцитов;
- образование алкогольного **гиалина** в **гепатоцитах** и развитие в ответ на него повреждающей иммунной **цитотоксической** реакции **Т-лимфоцитов**;
- торможение регенерации печени и стимуляция **фиброзообразования**;
- нередкое сочетание злоупотребления алкоголем и вируса гепатита В или С взаимно усиливает патогенетическое действие этих факторов.

Аутоиммунные реакции

Аутоиммунные реакции как первопричина хронического гепатита признаются в том случае, если невозможно установить какие-либо другие причины. Как правило, имеется врожденный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. В патогенезе аутоиммунного гепатита главное значение имеет образование **аутоантител** к компоненту гепатоцитов печеночно-специфическому **липопротеину**, антиядерных антител и антител к гладкой мускулатуре. К развитию аутоиммунного гепатита предрасполагает наличие **HLA-B₈, DR₃**.

Влияние гепатотропных лекарственных средств

Некоторые лекарственные вещества могут вызывать хронический гепатит.

Гепатотропные препараты принято подразделять на две группы:

- истинные **гепатотоксины**;
- гепатотоксины идиосинкразии.

Истинные гепатотоксины в свою очередь подразделяются на две подгруппы: прямого и опосредованного **гепатотоксического** действия.

К **гепатотоксинам** прямого **гепатотоксического** действия относятся парацетамол; **салицилаты** (при использовании 2 г **салицилатов** в сутки возможно развитие фокального **гепатоцеллюлярного** некроза у $\frac{2}{3}$ пациентов — **цит.: С. Д. Подымова, 1995**); антиметаболиты (**метотрексат, 6-меркаптопурин**; большие дозы тетрациклина (для профилактики поражения печени суточная доза не

должна превышать 2 г при **пероральном** приеме и 1 г при внутривенном введении); **амиодарон (кордарон)**.

Гепатотоксические препараты опосредованного действия повреждают печень **путем** интерференции с каким-либо процессом обмена веществ. Среди этой подгруппы выделяют **цитотоксические (пуромизин, тетрациклин)**; **холестатические** (анаболические стероидные препараты, **хлорпромазин**, аминазин, **хлорпропамид, пропилтиоурацил**, новобиоцин и др.) лекарственные средства и канцерогены.

В группе **гепатотоксинов идиосинкразии** выделяют две подгруппы. Первая подгруппа включает лекарственные вещества, вызывающие поражение печени за счет аллергических реакций по типу гиперчувствительности замедленного типа — это **фторотан**; транквилизаторы фенотиазины; **противосудорожные** средства (дифенин, **фенацемид**); противодиабетические средства (букарбан, хлорпропамид); антибиотики (**оксациллин**).

Вторая подгруппа включает лекарственные средства, вызывающие поражение печени за счет токсичных метаболитов, образующихся в процессе биотрансформации лекарственных средств в печени (**ацитамифен, изониазид**).

Лекарственные средства вызывают самые различные поражения печени. С. Д. Подымова (1995) классифицирует их следующим образом:

1. Острые лекарственные поражения печени:

- вирусоподобный (**цитолитический**) острый гепатит;
- простой (**каналикулярный**) холестаз;
- **холангиолитический (гепатоканаликулярный)** гепатит;
- **фосфолипидоз**.

2. Хронические лекарственные поражения печени:

- хронический активный гепатит;
- хронический **персистирующий** гепатит;
- хронический холестаз;
- фиброз печени;
- цирроз печени.

3. Гепатоваскулярные поражения:

- **веноокклюзионная** болезнь (синдром **Бадда-Киари**);
- пелиоз (кисты, заполненные кровью и сообщающиеся с синусоидами печени);
- тромбоз печеночной вены.

4. Опухоли:

- фокальная модулярная гиперплазия;
- аденома;
- **гепатоцеллюлярный** рак;
- **ангиосаркома**.

Хронический лекарственный гепатит встречается в 9% случаев лекарственных **гепатопатий** и может быть **персистирующим** и активным.

Хронический **персистирующий** гепатит может развиваться при применении **оксифенизатина**, **метилдофы** (**допегита**, **альдомета**), **изониазида**, ацетилсалициловой кислоты, некоторых антибиотиков, сульфаниламидов, **пероральных** контрацептивов, при длительном употреблении барбитуратов, **карбамазепина**, **фенилбутазона**, **аллопуринола**, **дифенилгидантоина** (дифенина), **гидралазина**, **диазепама**.

Хронический активный гепатит описан при длительном применении **метотрексата**, **азатиоприна**, тетрациклина, а также его развитие может быть обусловлено применением вышеуказанных средств, вызывающих хронический персистирующий гепатит.

Генетически обусловленные формы хронического гепатита

Генетически обусловленные формы хронического гепатита (при **гемохроматозе**, болезни Вильсона-Коновалова, недостаточности **α_1 -антитрипсина**) описаны в соответствующих главах.

Классификация

В 1968 г. De Groot и соавт. в журнале Lancet опубликовали классификацию хронического гепатита (ХГ) которая была одобрена Европейской ассоциацией по изучению печени. В основе классификации лежит выделение морфологических вариантов ХГ. Авторы предложили выделять следующие морфологические варианты ХГ.

1. *Хронический персистирующий гепатит* — характеризуется выраженной инфильтрацией **лимфоидными** клетками портальных полей (портальный гепатит). Эти инфильтраты не проникают в печеночную дольку, не вызывают нарушений целостности пограничной пластинки (слоя **гепатоцитов**, отделяющего портальное поле от печеночной дольки). В **гепатоцитах** могут наблюдаться дистрофические изменения. Возможна пролиферация **купферовских** клеток, развитие портального фиброза.
2. *Хронический агрессивный гепатит* (в дальнейшем термин агрессивный был заменен на активный гепатит из **деонтологических** соображений).

При этом варианте ХГ воспалительный инфильтрат захватывает портальные тракты и далее, разрушая пограничную пластинку, вторгается в печеночную дольку, отмечается воспалительная реакция от умеренной до резко выраженной. В зависимости от этого в последующем стали выделять хронический гепатит с умеренной и выраженной активностью.

При хроническом гепатите с умеренной активностью характерны ступенчатые мелкоочаговые некрозы гепатоцитов в **паренхиме**,

примыкающей к портальным полям. Как правило, воспалительные инфильтраты и ступенчатые некрозы проникают не далее середины долек.

При хроническом гепатите с выраженной активностью развиваются **мультилобулярные, мостовидные портоцентральные** (соединяющие портальные поля с центральной зоной **гепатоцита**) и порто-портальные (соединяющие соседние портальные поля) некрозы. Создаются все предпосылки для нарушения архитектоники долек печени и развития в дальнейшем цирроза печени.

В последующем многими авторами была выделена так называемая некротизирующая форма ХГ.

Основные варианты ХГ (персистирующий и активный) схематично (по А. С. Блюгеру) представлены на рис. 21.

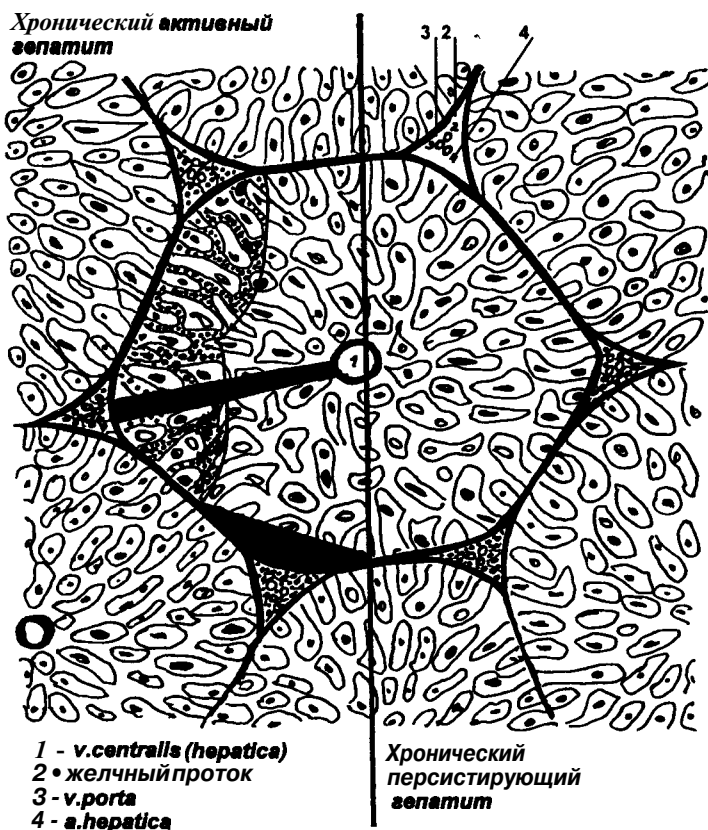


Рис. 21. Основные варианты хронического гепатита.

В 1971 г. Порпер и Schaffner доказали существование *лобулярной формы хронического гепатита*. Она характеризуется мелкими некрозами во второй или третьей зонах ацинусов и **внутридольковой лимфоидно-клеточной** инфильтрацией, которая выражена значительно больше, чем инфильтрация портальных трактов (выраженное преобладание **внутридольковых** поражений над портальными и **перипортальными**).

В 1974 г в г. Акапулько (Мексика) была принята международная классификация хронических заболеваний печени. В этой классификации сохранен тот же морфологический принцип разделения хронического гепатита на персистирующий и активный. Однако утверждалось, что этиология ХГ — это перенесенный острый вирусный гепатит В или А, другие этиологические факторы считались недоказанными.

В 1994 г. Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе были приняты рекомендации Международной рабочей группы по новой номенклатуре и терминологии хронических гепатитов и циррозов печени. Рекомендуется включать этиологическую составляющую в диагноз хронического гепатита и цирроза печени во всех возможных случаях.

Приводим номенклатуру и определение хронических гепатитов (Всемирный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994).

1. *Хронический гепатит В* ~ воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (**HBV**), длящееся 6 месяцев или более и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

Выражение *быть ассоциированным с циррозом* наиболее вероятно означает следующие возможности:

- хронический гепатит В присоединяется к уже имеющемуся циррозу другой этиологии;
- хронический гепатит В протекает параллельно с циррозом одноименной природы и определяет степень активности процесса.

2. *Хронический гепатит D* — воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D (**HDV**) в сочетании с **HBV-инфекцией**, длящееся 6 месяцев или более и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.
3. *Хронический гепатит С* — воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С, длящееся 6 месяцев и более и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.
4. *Хронический вирусный гепатит*, не характеризуемый иным образом — воспалительное заболевание печени, длящееся 6 месяцев и более и вызываемое неидентифицированным или неизвестным вирусом.

5. *Аутоиммунный гепатит* — неразрешающийся, преимущественно **перипортальный** гепатит (обычно с **гипергаммаглобулинемией** и тканевыми **аутоантителами**), который в большинстве случаев поддается **иммуно-супрессивной** терапии.
6. *Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный* — воспалительное заболевание печени, длящееся 6 месяцев или более, которое имеет черты вирусного и/или аутоиммунного гепатита, но при этом невозможно ясно установить вирусный или аутоиммунный этиологический фактор.
7. *Хронический лекарственный гепатит* — воспалительное заболевание печени, длящееся 6 месяцев и более, обусловленное побочным действием лекарственного препарата. В основе побочного действия лекарственного препарата могут лежать:
 - прямое токсическое действие препарата или его метаболитов;
 - реакция идиосинкразии к препарату или его метаболиту.
8. *Болезнь недостаточности α_1 -антитрипсина печени* — хроническое заболевание **печени**, сопряженное с или вызываемое **аутосомно-рецессивным** расстройством белкового метаболизма, протекающее в типичных случаях с ненормально низкими значениями сывороточного **α -антитрипсина** (ингибитора сывороточной **α -протеазы**). Болезнь печени может приводить к хроническому гепатиту или циррозу печени или быть ассоциированной с этими осложнениями.
9. *Первичный **билиарный** цирроз.*
10. *Первичный **склерозирующий холангит**.*
11. *Заболевание печени Вильсона-Коновалова.*

Определение последних трех форм патологии печени изложено в главах, посвященных этим заболеваниям.

Термины, которые устарели и которые не целесообразно употреблять — это:

- хронический персистирующий гепатит;
- хронический активный гепатит;
- хронический негнойный деструктивный холангит;
- **перихолангит**;
- портальный цирроз печени;
- постнекротический цирроз печени;
- постгепатитный цирроз печени;
- лаэннековский цирроз печени;
- **нутритивный** цирроз.

Рекомендации не употреблять термины хронический персистирующий гепатит, хронический активный гепатит и хронический

лобулярный гепатит объясняются тем, что эти категории по существу представляют систему оценки степени активности воспалительного процесса в печени. Морфологические варианты хронического гепатита коррелируют с его степенью активности.

Desmet, Gerber, Hoofnagle, Manus, Schaefer в 1995 г. предложили классификацию хронического гепатита, которая, по их мнению, позволяет реализовать всю имеющуюся клиническую, этиологическую и гистологическую информацию. В классификации выделены три основных раздела: этиология, степень активности и стадия заболевания.

Авторы выделяют следующие *этиологические формы* хронического гепатита: хронический гепатит В, хронический гепатит С, хронический гепатит D, аутоиммунный гепатит (типы 1-й, 2-й, 3-й), лекарственно-индуцированный хронический гепатит, хронический гепатит неустановленной этиологии (**криптогенный** гепатит).

Степень активности хронического гепатита определяется тяжестью, выраженностью и глубиной некротического и воспалительного процессов.

Для определения степени активности хронического гепатита авторы предлагают использовать гистологический индекс **Knodel** (**НАИ-индекс**).

Составные компоненты этого индекса представлены в табл. 39.

Табл. 39. Компоненты гистологического индекса активности
(Knodel, 1981)

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0-10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0-4
3. Портальный некроз	0-4
4. Фиброз	0-4

Примечание:

1. Степень активности отражают первые три компонента, четвертый — стадию процесса.
2. Гистологический индекс активности получается путем суммирования цифр по **первым** трем компонентам.

В зависимости от гистологического индекса можно выделять 4 степени активности: минимальную, слабовыраженную, умеренную, тяжелую и провести корреляцию с формами хронического гепатита по старой терминологии (табл. 40).

Для оценки степени активности ХГ используют также величины уровня в крови **АлАТ** и клинические данные.

Мягкое течение процесса — активность АлАТ менее 3 норм.
Умеренное течение — активность АлАТ от 3 до 10 норм.
Тяжелое течение — более 10 норм.

Табл. 40. Корреляция гистологического индекса, степеней активности и форм хронического гепатита по старой терминологии (Desmet и соавт., 1995)

Гистологический индекс активности	Краткое описание диагноза (современное)	Диагноз по старой терминологии
1-3	Хронический гепатит с минимальной активностью патологического процесса	Хронический персистирующий гепатит, хронический лобулярный гепатит, хронический неспецифический реактивный гепатит
4-8	Слабовыраженный хронический гепатит	Слабовыраженный хронический активный гепатит, хронический персистирующий гепатит, тяжелый хронический лобулярный гепатит
9-12	Умеренный хронический гепатит	Умеренный хронический активный гепатит
13-18	Тяжелый хронический гепатит	Тяжелый хронический активный гепатит с мостовидными некрозами

Клиническое течение оценивается на основании трех основных методик:

- использование опросника с перечнем симптомов (утомляемость, **тошнота**, боли в животе, плохой аппетит), больной указывает степень влияния этих симптомов на него: не влияет (0) или влияет слегка (1), умеренно (2), довольно значительно (3), чрезвычайно (4);
- использование длительной аналоговой шкалы длиной 10 см, градуированной от «отсутствует» до «более тяжелого состояния я не испытывал», на которой больной делает отметку в точке, соответствующей степени тяжести каждого симптома;
- применение шкалы **Karnofsky**, с помощью которой пациентов просят **проградуировать** их симптомы в зависимости от того, как они справляются с проблемами повседневной жизни, т.е. оценивается влияние симптомов болезни на качество жизни.

Стадии хронического гепатита выделяют на основании степени выраженности и распространенности фиброза и развития цирроза. При хронических гепатитах фиброзная ткань формируется внутри и вокруг портальных трактов, сочетаясь с **перипортальным некро-воспалительным** процессом. Ступенчатые некрозы могут распространяться на прилежащие портальные тракты (порто-портальные септы) или проникать в печеночные дольки и достигать центральных печеночных вен (порто-центральные септы).

Цирроз печени характеризуется паренхиматозными узелками регенерации, окруженными фиброзными септами, что приводит к нарушению архитектоники, нарушению кровотока и портальной **гипертензии**. В табл. 41 представлены стадии хронического гепатита.

- 3 Клиническая:
 - 3.1 Хронический активный гепатит вирусной этиологии.
 - 3.2. Аутоиммунный.
 - 3.3. Персистирующий.
 - 3.4. Лобулярный.
- 4 По активности процесса:
 - 4.1 Активный (незначительная, умеренная, выраженная, резко выраженная степень активности).
 - 4.2. Неактивный.
- 5 По функциональному состоянию печени:
 - 5.1. Компенсированный.
 - 5.2. Декомпенсированный.

В представленной классификации неспецифический реактивный гепатит и вторичный **билиарный** гепатит не являются самостоятельными нозологическими формами, их включение в классификацию обусловлено частой встречаемостью их в повседневной работе врача.

Особенности классификации хронического вирусного гепатита В

Как указывалось выше, в жизнедеятельности вируса гепатита В различают два периода — период репликации **вируса**, сопровождающийся активностью воспалительного процесса в печени, и период интеграции вируса, при котором активность воспаления стихает наступает фаза ремиссии заболевания (неактивная фаза). Маркером фазы репликации является HBeAg.

В связи с этим в классификации хронического вирусного гепатита В целесообразно выделять:

- фазу, ассоциированную с репликацией вируса (т.е. активный период различной степени выраженности, HBeAg-**позитивный**);
- фазу ассоциированную с интеграцией вируса (т.е. фактически неактивный период или период минимальной активности, HBeAg-**негативный**).

Следует также выделять **мутантный** HBeAg-негативный вариант хронического гепатита с сохраняющейся **репликативной** активностью.

Таким образом, с учетом вышеизложенных рекомендации Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994), предложений Desmet и соавт. (1995), современную классификацию хронического гепатита можно представить в следующем виде (табл. 42).

Табл. 42. Классификация хронического гепатита
(Всемирный конгресс гастроэнтерологов,
Лос-Анджелес, 1994, *Desmet и соавт.*, 1995)

Этиология	Серологические маркеры и варианты	Степень активности	Степень (стадия) фиброза
1. Хронический гепатит В	1. Фаза репликации (НВеАg-позитивный хронический гепатит) Серологические маркеры НВеАd, НВсАbIgM , антигены pre-S , ДНК-полимераза , ДНК-НВV 2. Фаза интеграции (НВеАg-негативный хронический гепатит) Серологические маркеры НБsАg, НВсАbIgG , НВеАb 3. НВеАg-негативный хронический гепатит с сохраненной репликацией вируса (мутантный НВVе-вариант) Серологические маркеры. ДНК-полимераза, ДНК-НВV, НВсАbIdM, антигены pre-S , НВеАb	Хронический гепатит с минимальной активностью Слабовыраженный хронический гепатит Умеренный хронический гепатит Тяжелый хронический гепатит	Нет фиброза Слабо выраженный Умеренный фиброз Тяжелый фиброз Цирроз печени
2. Хронический гепатит D	Серологические маркеры фазы репликации . HDV-РНК, антитела к D-антигену IgM и IgG		
3. Хронический гепатит С	Серологические маркеры фазы репликации : HCV-РНК, HCVcoreАbIgM и IgG		
4. Хронический гепатит G	HGV-РНК		
5. Аутоиммунный гепатит			
тип 1	Антитела к ядерным антигенам или к гладкой мускулатуре		
тип 2	Антитела к печеночно-почечным микросомам I типа , направленные против цитохрома Р-450 11 D6		
тип 3	Антитела к солюбилизированному печеночному антигену		
Лекарственно-индуцированный	В ряде случаев антиядерные антитела и антитела к печеночно-почечным микросомам		
Криптогенный			

Клиническая картина, лабораторные и инструментальные данные

Хронический гепатит В

Хронический гепатит В, ассоциированный с репликативной фазой (НВеАg-позитивный репликативный хронический гепатит В)

Клинические и лабораторные данные при этом варианте хронического гепатита В соответствуют активному гепатиту.

Больные жалуются на общую слабость, утомляемость, повышенную температуру тела (до 37.5°C), похудание, раздражительность, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье после еды, ощущение горечи во рту, вздутие живота, неустойчивый стул. Чем выше активность патологического процесса, тем выраженнее субъективные проявления заболевания.

При осмотре больных обращает на себя внимание **транзиторная желтушность** кожи и склер (не часто), похудание, при высокой активности хронического гепатита возможны геморрагические явления (носовые кровотечения, геморрагические высыпания на коже). Появление на коже «сосудистых звездочек», кожного зуда, «печеночных ладоней», **транзиторного** асцита обычно указывает на трансформацию в цирроз печени, однако эти же симптомы могут наблюдаться и при выраженной активности хронического гепатита.

Объективные исследования выявляют у всех больных **гепатомегалию** различной степени выраженности. Печень болезненна, плотно-эластичной консистенции, край ее закруглен. Может пальпироваться увеличенная селезенка, однако степень увеличения ее чаще незначительная. Выраженная **гепатоспленомегалия** с явлениями **гиперспленизма** более характерна для цирроза печени.

В ряде случаев может наблюдаться **холестатический** вариант хронического гепатита В. Он характеризуется желтухой, кожным зудом, **гипербилирубинемией**, **гиперхолестеринемией**, высоким уровнем в крови γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы (подробнее см. в гл. «Синдром холестаза»).

У небольшого количества больных хроническим гепатитом В выявляются **внепеченочные системные поражения** с вовлечением в воспалительный процесс органов пищеварения (**панкреатит**), **эндокринных желез** (синдром **Шегрена**), щитовидной железы (**аутоиммунный тиреоидит Хашимото**), суставов (**полиартралгии**, **синovitы**), легких (**фиброзирующий альвеолит**), мышц (**полимиозит**, **полимиалгии**), сосудов (**узелковый периартериит** и другие васкулиты), периферической нервной системы (**полинейропатия**), почек (**гломерулонефрит**).

Однако следует подчеркнуть, что выраженные внесистемные поражения в значительно большей мере характерны для аутоиммунного гепатита и для трансформации хронического гепатита в цирроз печени.

Патогенез **внепеченочных** проявлений хронического гепатита В заключается в следующем:

- репликация вируса гепатита В не только в **гепатоцитах**, но и в периферических **моноклеларах**, клетках поджелудочной железы, эндотелии, лейкоцитах и других тканях;
- микротромбозы различной локализации, развивающиеся в результате циркуляции иммунных комплексов; основное значение имеет иммунный комплекс **HBsAg-анти-HBs** как наиболее

крупный. Иммунный комплекс **HBeAg-анти-HBe** и другие имеют меньшую величину и поэтому оказывают меньшее повреждающее влияние;

- прямое угнетающее влияние HBV на функцию некоторых органов и систем.

Лабораторные данные

- ОАК: возможны умеренная анемия, лимфопения, увеличение СОЭ;
- общий анализ мочи без существенных изменений, однако при высокой активности гепатита возможны **протеинурия, цилиндрурия**, микрогематурия, как проявление **гломерулонефрита**;
- БАК: возможны **гипербилирубинемия** и повышение количества **конъюгированного билирубина, гипопротромбинемия, гипоальбуминемия** и увеличение содержания α_2 - и γ -глобулинов, повышение содержания **аминотрансфераз** (наиболее характерно повышение **аланиновой аминотрансферазы**), **щелочной фосфатазы, органоспецифических ферментов печени** (**орнитилкарбамоилтрансферазы, аргиназы, фруктозо-1-фосфоальдолазы**). Выраженность **гипертрансаминасфераземии** соответствует степени активности хронического гепатита. При невысокой активности содержание аланиновой аминотрансферазы обычно менее трех норм, при умеренной активности — от 3 до 10 норм, при высокой активности — более 10 норм;
- иммунологический анализ крови: возможно снижение количества и функции **Т-лимфоцитов-супрессоров**, определяются высокие титры антител и высокая степень сенсибилизации **Т-лимфоцитов** к специфическому печеночному **липопротеину**, увеличение количества иммуноглобулинов; возможно обнаружение циркулирующих иммунных комплексов;
- определяются сывороточные маркеры репликации вируса гепатита В — **HBV-ДНК, HBeAg, HBsAbIgM, ДНК-полимераза, антигены pre-S**. Наиболее надежным критерием подтверждения высокой **репликативной** активности является обнаружение в крови высокого содержания **HBV-ДНК** (> 200 нг/л).

Морфологическое исследование печени

При морфологическом исследовании печени (**пункционная биопсия**) выявляются чаще «ступенчатые», а при высокой активности воспалительного процесса — **«мостовидные»** и **мультилобулярные некрозы** паренхимы печени, **лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация** портальных трактов и долек печени.

В репликативной фазе в ткани печени обнаруживаются **HBV-ДНК**, в ядрах **гепатоцитов** — **HBeAg**.

Заподозрить наличие вируса гепатита В в **гепатоцитах** можно по наличию матово-стекловидных гепатоцитов при исследовании

препататов, окрашенных гематоксилином и эозином или по методу Ван-Гизона. Это крупные гепатоциты с цитоплазмой, бледноокрашенной эозином. Следует учитывать, что матово-стекловидные гепатоциты встречаются не только при наличии HBsAg, но также и при медикаментозных и алкогольных гепатитах. Однако матово-стекловидные гепатоциты, содержащие HBsAg, специфично окрашиваются орсеином и альдегид-фуксином.

Инструментальные данные

Радиоизотопная гепатография выявляет нарушение **секреторно-экскреторной** функции печени.

Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование выявляют диффузное увеличение печени.

Продолжительность **репликативной** фазы и степень активности воспалительного процесса в печени определяют течение и прогноз хронического гепатита В. Если репликация вируса прекращается до развития цирроза печени, прогноз благоприятный, так как происходит трансформация активной фазы хронического гепатита в неактивную. Прекращение репликации вируса при уже сформировавшемся циррозе печени не может привести к обратному развитию процесса, но в определенной степени позволяет задержать дальнейшее **прогрессирование** заболевания.

По данным С. Н. Соринсона (1997), **репликативный** гепатит В чаще соответствовал **ХАГ** медленно прогрессирующего течения, реже мог быть обозначен как **ХАГ** среднепрогрессирующего течения.

Хронический гепатит В, ассоциированный с интегративной фазой (HBeAg-негативный интегративный хронический гепатит В)

HBeAg-негативный интегративный хронический гепатит В имеет благоприятное течение. Как правило, это неактивная фаза заболевания. Этот вариант хронического гепатита обычно протекает без выраженных субъективных проявлений. Лишь некоторые больные жалуются на *нерезко выраженную слабость, снижение аппетита, неинтенсивные боли в области печени*. При объективном исследовании больных каких-либо существенных изменений их состояния не обнаруживается (нет желтухи, похудания, **лимфоаденопатии** и системных **внепеченочных** проявлений). Однако практически всегда имеется **гепатомегалия** и очень редко незначительная **спленомегалия**. Как правило, селезенка не увеличена. Лабораторные показатели обычно в норме или на верхней границе нормы, уровень **аланиновой аминотрансферазы** не увеличен или повышен незначительно, существенных изменений иммунологических показателей нет.

В **биоптатах** печени выявляются **лимфоцитарно-макрофагальная** инфильтрация портальных полей, **внутридольковый** и **портальный фиброз**, некрозы гепатоцитов отсутствуют.

В сыворотке крови обнаруживаются **маркеры фазы интеграции вируса гепатита В: HBsAg, анти-HBe, анти-HBcIgG.**

Радиоизотопное и ультразвуковое сканирование печени выявляют **гепатомегалию** различной степени выраженности.

Сравнительная характеристика **репликативного** и **интегративного** хронического гепатита В представлена в табл. 43.

Табл. 43. Сравнительная характеристика репликативного и интегративного хронического гепатита В

Признаки	Хронический HBsAg-положительный (репликативный) гепатит	Хронический HBsAg-негативный (интегративный) гепатит
Течение заболевания	Возможно прогрессирование воспалительного процесса в печени	Благоприятное, монотонное
Обострения (2 раза в год и чаще)	Наблюдаются	Не характерны
Увеличение и уплотнение печени	Характерно	Характерно
Увеличение селезенки	Может быть при высокой активности гепатита	Не характерно
Симптомы гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)	Редко	Отсутствуют
Геморрагический синдром	Может быть	Отсутствует
Внепеченочная симптоматика	Может быть при высокой активности гепатита	Не характерна
Повышение содержания в крови аланиновой аминотрансферазы (кратность к норме)	> 4 раз	в 2-4 раза
Снижение протромбинового индекса	Может быть	Не характерно
Снижение содержания в крови альбумина	Может быть при высокой активности гепатита	Не характерно
Повышение содержания в крови γ-глобулинов	Может быть при высокой активности гепатита	Не характерно
Повышение СОЭ > 15 мм/ч	Может быть при высокой активности гепатита	Не характерно
Серологические маркеры	HBsAg, ДНК вируса, HBcAbIgM, ДНК-полимераза, антигены pre-S	HBsAg, анти-Hbe, анти-HBcIgG
Сенсибилизация Т-лимфоцитов к печеночному специфическому липо-протеину	Характерна	Не характерна

Хронический HBsAg-негативный (интегративный) гепатит с высоким уровнем аланиновой аминотрансферазы в крови — интегративный микст-гепатит

При этом варианте **HBsAg-негативного** (интегративного) хронического гепатита несмотря на отсутствие маркеров репликации

вируса гепатита В сохраняются высокие уровни **аланиновой аминотрансферазы** в крови, что указывает на продолжающийся выраженный цитолиз гепатоцитов. Принято считать, что сохранение высокого уровня аланиновой **аминотрансферазы** при отсутствии признаков репликации вируса требует исключения присоединения других **гепатотропных** вирусов (**интегративный** микст-гепатит В+С, **В+D**, В+А и др.) или может указывать на сочетание вирусного гепатита В в фазе интеграции с другими заболеваниями печени (алкогольное, медикаментозное поражение печени, рак печени и др.).

НВеAg-негативный гепатит с сохраненной репликацией вируса (мутантный НВеAg-негативный вариант хронического гепатита В)

В последние годы описана способность вируса гепатита В производить **мутантные** штаммы. Они отличаются от типичных «диких» штаммов отсутствием способности вырабатывать специфические антигены. Мутации вируса гепатита В обусловлены неполноценной ослабленной реакцией организма на инфекцию, а также внедрением прививок против гепатита В. Прекращение синтеза антигенов рассматривается как адаптация вируса к механизмам защиты макроорганизма (Ehata, 1993), как попытка ускользнуть из-под иммунологического надзора.

Мутантный НВеAg-негативный вариант хронического гепатита В характеризуется потерей способности вируса синтезировать НВеAg и возникает в основном у больных, у которых ослаблен иммунный ответ (С. Н. Соринсон, Е. А. **Фомин**, 1995).

Мутантный НВеAg-негативный вариант хронического гепатита В характеризуется следующими особенностями:

- отсутствие НВеAg в сыворотке крови (в связи с низкой продукцией он остается в гепатите) при наличии маркеров репликации HBV;
- обнаружение ДНК HBV в сыворотке крови больных;
- наличие **НВеAb** в сыворотке крови;
- наличие **HBs-антигенемии** в высокой концентрации;
- обнаружение НВеAg в гепатоцитах;
- более тяжелое клиническое течение заболевания и гораздо менее выраженный ответ на лечение интерфероном по сравнению с **НВеAg-позитивным** хроническим гепатитом В.

Ф. Bonito, М. **Brunetto** (1993), Nonaka и соавт. (1992) сообщают о тяжелом, клинически манифестирующем течении **мутантного НВеAg-негативного** хронического гепатита В. Морфологическая картина **биоптатов** печени соответствует **НВеAg-позитивному** хроническому гепатиту **В**, возможно развитие деструктивного поражения печени по типу хронического активного гепатита (Sherlock, 1989).

Предполагают, что при **мутантном** HBeAg-негативном хроническом гепатите велика угроза **малигнизации** с развитием **гепатокарциномы**.

Течение HBV-инфекции

Острый гепатит В переходит в хронический примерно в 5% случаев у пациентов, которые прежде были здоровы (Snobli, Schalm, 1996), а по данным С. Д. Подымовой (1998) — в 10% случаев. У лиц с нарушенным иммунитетом частота хронического гепатита возрастает до 20-50%.

Переход хронического гепатита в цирроз печени наблюдается у 30-40% больных.

Хронический гепатит D

Хронический гепатит D является исходом острого вирусного гепатита D, протекающего в виде суперинфекции у хронических носителей маркеров HBV. Частота хронизации **HDV-инфекции** — 60-70%. Вирус гепатита D оказывает на **гепатоциты цитопатогенный** эффект, постоянно поддерживает активность воспалительного процесса в печени и, следовательно, способствует **прогрессированию** заболевания.

По клиническому течению манифестные формы хронического гепатита D близки к хроническому **репликативному** гепатиту В и у большинства больных протекают тяжело. Больные *жалуются* на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, снижение **работоспособности**, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье, похудание, кровоточивость десен, носовые кровотечения, нередко кожный **зуд**, половую слабость (мужчины), нарушения менструального цикла. Указанные **жалобы**, как правило, прогрессируют.

При **объективном** исследовании больных определяется значительное похудание, у многих больных — желтуха.

У всех больных выявляется *увеличенная плотная печень*, однако при высокой активности воспалительного процесса возможно уменьшение ее размеров. Характерна также **спленомегалия**, причем нередко обнаруживается **синдром гиперспленизма** (анемия, лейкопения, **тромбоцитопения**).

Важнейшей особенностью хронического гепатита D является его **циррозогенность** (De Man, 1995).

Исход в цирроз печени наблюдается чаще, чем при хронической **HBV-инфекции** и развивается на 10-15 лет раньше. Частота трансформации хронического гепатита D в цирроз печени составляет около 14-15%, в то время как при хроническом вирусном гепатите В — 2.3-2.5%.

У больных хроническим гепатитом D рано могут появиться внепеченочные знаки — сосудистые «звездочки», **пальмарная эритема** (palmer liver), «лакированные» губы, ногти в виде часовых стекол, **пастозность** голеней, отрицательный диурез как начальные

проявления цирроза печени. Асцит и венозные **коллатерали** на передней брюшной стенке в виде «головы медузы» появляются позже и свидетельствуют о выраженной портальной **гипертензии**.

Внепеченочные системные проявления для хронического гепатита D малохарактерны, так как внепеченочная репликация вируса D отсутствует.

Трансформация хронического гепатита D в рак печени наблюдается реже, чем при хроническом гепатите B, вероятно потому, что хронический гепатит D протекает более тяжело, дает большую летальность и значительное количество больных не доживает до исхода заболевания в рак печени. Однако трансформация хронического гепатита D в рак печени возможна при обнаружении в **биоптатах** печени наряду с HDAg в ядрах **гепатоцитов** с-мусprotoonkogen, который резко стимулирует избыточную пролиферацию гепатоцитов (Тарегго, 1994).

Лабораторные данные

- ОАК: анемия, **лимфопения**, увеличение СОЭ;
- БАК: часто выявляются **гипербилирубинемия** с повышением **конъюгированной** и **неконъюгированной** фракций; снижение уровня альбумина, увеличение **γ-глобулинов**; постоянное повышение активности **аланиновой** и **аспарагиновой** **аминотрансфераз**, **органоспецифических** ферментов в печени — **фруктозо-1-фосфатальдолазы**, **аргиназы**, **орнитилкарбамоил-трансферазы**; реже отмечается повышение активности щелочной **фосфатазы** (обычно не более 2 норм); значительно увеличиваются показатели тимоловой пробы, снижается величина сулемовой пробы и **протромбинового** индекса. При трансформации хронического гепатита D в цирроз печени активность сывороточных **аминотрансфераз** несколько снижается, увеличивается степень **гипоальбуминемии**, а также возрастает уровень гамма-глобулинов и билирубина;
- иммунологическое исследование крови: снижение количества и активности **Т-лимфоцитов-супрессоров**; повышение содержания в крови иммуноглобулинов;
- исследование маркеров вирусной **B- и D-инфекции**: характерно отсутствие или низкие титры маркеров репликации вируса гепатита B (С. Н. Соринсон, 1997).
При хроническом гепатите D в крови обнаруживаются **анти-HDV** классов M и G; в отличие от острого гепатита D характерно длительное сохранение HDV-РНК в сочетании с высоким содержанием в крови аланиновой **аминотрансферазы**.

Основным критерием активной **продолжающейся** HDV-инфекции является обнаружение в сыворотке крови **анти-HDV IgM**.

Признаками прекращения активной репликации вируса D являются:

- выявление в крови **анти-HDV** класса G;
- отсутствие в крови анти-HDV класса **M**;
- отсутствие в крови РНК-HDV;
- нормальные показатели содержания в крови **аланиновой** **аминотрансферазы**.

Прекращение репликации вируса гепатита D характеризуется как **HDV-постинфекция**.

Дельта-антиген в крови при хроническом гепатите D не выявляется (он обнаруживается только при остром гепатите D), но может выявляться методом **иммунофлюоресценции** в **биоптатах** печени, особенно при формировании цирроза печени.

Морфологическое исследование печени

- обнаруживаются некрозы паренхимы, чаще **мостовидные**, а также **внутридольковая** и портальная **лимфоцитарная** инфильтрация;
- выявляются ранние морфологические признаки цирроза печени (см. гл. «**Цирроз печени**»).

Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование выявляет диффузное увеличение печени и нередко селезенки.

Хронический гепатит С

Хронический гепатит С является исходом острого гепатита С, хронизация которого наблюдается в **75-80%** случаев. С. Н. Соринсон (1997) указывает, что «сравнительно с другими возбудителями вирусных гепатитов HCV обладает наиболее высоким **хрониогенным** потенциалом. Именно **HCV-инфекция** является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени — хронического гепатита, цирроза и **гепатокарциномы**. Хронический гепатит С всегда потенциально **опасен**».

По данным Sherlock (1995), в мире инфицировано HCV 500 млн. человек, что достигает 10% всей популяции.

Вирус гепатита С оказывает **цитопатогенный** (**цитотоксический**) эффект на гепатоциты, его **персистенция** и репликация в **гепатоцитах** всегда идут параллельно с активностью и **прогрессированием** воспалительного процесса в печени.

Клиническая картина

Хронический гепатит С у большинства больных протекает **малосимптомно** или даже латентно (бессимптомно). Однако развитие цирроза печени наблюдается у 20-25% больных хроническим гепатитом С, а при гистологическом анализе **биоптатов** печени — у 50% (Dienstag, 1995). Учитывая такой высокий процент трансформации в цирроз печени и латентное, **малосимптомное** течение

хронического гепатита С, вирус С иногда называют «ласковым убийцей». Наиболее часто цирроз печени развивается при хроническом гепатите С, вызванном **HCV-генотипом 1b**.

Клиническая картина хронического гепатита С не всегда бывает демонстративной, ярко выраженной. Достаточно часто заболевание не имеет субъективных и объективных клинических проявлений, обнаруживается лишь высокий уровень в крови **аланиновой аминотрансферазы**. При клинически выраженном манифестном течении хронического гепатита С больные жалуются на выраженную общую *слабость, утомляемость, снижение трудоспособности, плохой аппетит, похудание, боли и чувство тяжести в области правого подреберья*, возможны *носовые кровотечения*.

При объективном исследовании обнаруживаются кратковременная *желтуха*, *геморрагические явления* (геморрагическая сыпь на коже), *субфебрильная температура тела*. При исследовании органов брюшной полости выявляется **гепатомегалия** (увеличенная печень плотна и болезненна), нередко **спленомегалия**.

З. Г. Апросина, В. В. Серов (1996) указывают, что в клинической картине хронического гепатита С следует учитывать многочисленные *внепеченочные проявления* (**васкулиты**, мембранозно-пролиферативный **гломерулонефрит**, **криоглобулинемия**, пневмофиброз, синдром **Шегрена**, поздняя кожная **порфирия**, увеит, кератит). В последние годы сообщается о развитии *аплазии костного мозга* при гепатите С, преимущественно у больных выходцев из стран Азии. Внепеченочные проявления заболевания обусловлены способностью вируса гепатита С к внепеченочной репликации, а поражение почек — циркулирующими в крови HCV-Ag-содержащими иммунными комплексами.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: анемия, увеличение СОЭ. При развитии гипо- или аплазии костного мозга наблюдается **панцитопения**.
2. ОАМ: без существенных изменений. Возможно появление в моче билирубина, а при развитии **гломерулонефрита** — **протеинурии**.
3. БАК: умеренная и **транзиторная гипербилирубинемия** с увеличением **конъюгированной и неконъюгированной фракций**; увеличение активности **аминотрансфераз, органоспецифических ферментов печени (орнитинкарбамоилтрансферазы, аргиназы, фруктозо-1-фосфатальдолазы), γ-глутамилтранспептидазы**; снижение содержания альбумина и увеличение — **γ-глобулина**.
4. Иммунологический анализ крови: возможно снижение количества и функции **Т-лимфоцитов-супрессоров**, увеличение содержания иммуноглобулинов, при развитии **внепеченочных системных проявлений** — обнаружение циркулирующих иммунных комплексов.

5. Серологические маркеры HCV-инфекции: в активную фазу болезни при обострении хронического гепатита С выявляются маркеры фазы репликации — **HCV-РНК, анти-HCVcoreIgM**.

У большинства больных при гистологическом исследовании **биоптата** печени выявляются чаще ступенчатые, реже — **мостовидные** некрозы, **внутридольковая** и **портальная** лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование обнаруживают диффузное увеличение печени различной степени и нередко **спленомегалию**.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит — хронический гепатит неизвестной этиологии, в патогенезе которого ведущую роль играют аутоиммунные механизмы.

Заболевание чаще встречается у женщин (соотношение мужчин и женщин при аутоиммунном гепатите 1:3), наиболее часто поражаемый возраст 10-30 лет.

Этиология заболевания неизвестна.

В *патогенезе* аутоиммунного гепатита важное значение принадлежит дефектам **иммунорегуляции**, в частности, снижению Т-супрессорной функции лимфоцитов и появлению различных **аутоантител**. Эти антитела фиксируются на мембране гепатоцитов, благодаря чему создаются условия для развития **антителозависимых цитотоксических** реакций, повреждающих печень и вызывающих развитие иммунного воспаления.

Клиническая картина

Начало заболевания может быть различным. С. Д. Подымова (1993) описывает два варианта начала аутоиммунного гепатита. У части больных заболевание начинается как острый вирусный гепатит (слабость, отсутствие аппетита, появление темной мочи, затем интенсивная желтуха с выраженной **гипербилирубинемией** и высоким уровнем **аминотрансфераз** в крови), в дальнейшем в течение 1-6 мес. разворачивается четкая клиническая картина аутоиммунного гепатита.

Второй вариант начала заболевания характеризуется преобладанием в клинической картине **внепеченочных** проявлений и лихорадки, что приводит к ошибочному диагнозу СКВ, ревматизма, ревматоидного артрита, сепсиса и др.

В *периоде развернутой клиники* аутоиммунного гепатита характерны следующие клинические проявления:

1. Основные *жалобы* больных — выраженная общая слабость, утомляемость, значительное снижение трудоспособности; снижение аппетита, боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошнота; появление желтухи, кожного зуда; боли в суставах;

повышение температуры тела; появление различных сыпей на коже; нарушение менструального цикла.

2. При *осмотре* больных выявляются желтуха различной степени выраженности, изменения кожи (геморрагические экзантемы в виде четких точек или пятен, после их исчезновения остаются пигментные пятна; **волчаночноподобная** эритема, нередко «бабочка» на лице; узловатая эритема; очаговая склеродермия); **лимфаденопатия**. При тяжелом течении заболевания появляются сосудистые звездочки, гиперемия ладоней (palmer liver).
3. *Поражение системы органов пищеварения.*

Наиболее характерным признаком аутоиммунного гепатита является **гепатомегалия**. Печень болезненна, консистенция ее умеренно плотная. Возможно *увеличение селезенки* (не у всех больных). В периоды резко выраженной активности гепатита наблюдается *преходящий асцит*. Практически у всех больных имеется хронический гастрит со сниженной секреторной функцией.

Следует обратить внимание на то, что у некоторых больных, как правило, в периоды обострения заболевания, отмечаются эпизоды обратимой «малой» печеночной недостаточности.

4. **Внепеченочные системные проявления.**

Аутоиммунный гепатит является системным заболеванием, при котором кроме печени, поражаются многие органы и системы. У больных выявляются миокардит, перикардит, плеврит, язвенный колит, гломерулонефрит, **иридоциклит**, синдром **Шегрена**, аутоиммунный **тиреоидит**, сахарный диабет, синдром **Кушинга**, **фиброзирующий альвеолит**, гемолитическая анемия.

Клиническая картина этих заболеваний описана в соответствующих главах руководства.

Наиболее важным из внепеченочных системных проявлений является гломерулонефрит, но он чаще всего развивается в терминальной стадии болезни.

Следует подчеркнуть, что внепеченочные проявления аутоиммунного гепатита, как правило, не доминируют в клинической картине заболевания и развиваются обычно не одновременно с симптоматикой гепатита, а значительно позже.

В отличие от этого при системной красной волчанке, с которой часто приходится дифференцировать аутоиммунный гепатит, внепеченочная симптоматика доминирует в клинической картине и развивается значительно раньше, чем симптоматика гепатита.

Лабораторные данные

1. ОАК: **нормоцитарная, нормохромная** анемия, **нерезко выраженная** лейкопения, **тромбоцитопения**, увеличение СОЭ. Вследствие выраженного аутоиммунного гемолиза возможна высокая степень анемии.

2. **ОАМ:** возможно появление **протеинурии**, микрогематурии (при развитии **гломерулонефрита**); при развитии желтухи появляется билирубин в моче.
3. **БАК:** **гипербилирубинемия** с увеличением **конъюгированной** и **неконъюгированной** фракций билирубина; увеличение активности **аминотрансфераз** (прежде всего **аланиновой**) не менее, чем в 5 раз, нередко даже в 10 раз по сравнению с нормой; увеличение содержания в крови **органоспецифических ферментов печени (фруктозо-1-фосфатальдолазы, аргиназы, орнитинкарбамоилтрансферазы)**; снижение содержания альбумина и значительное повышение **γ -глобулинов**; повышение тимоловой и снижение сулемовой проб.
4. Иммунологический анализ крови: снижение количества и функциональной способности **Т-лимфоцитов-супрессоров**; появление циркулирующих иммунных комплексов и довольно часто — **волчаночных** клеток, **антинуклеарного** фактора; повышение содержания иммуноглобулинов. Может быть положительная реакция **Кумбса**, она выявляет антитела к эритроцитам. Наиболее характерны **HLA** типы **B₈, DR₃, DR₄**.
5. Серологические маркеры аутоиммунного гепатита.

В настоящее время установлено, что аутоиммунный гепатит является гетерогенным заболеванием по своим серологическим проявлениям.

В зависимости от видов антител различают три типа аутоиммунного гепатита.

Тип 1 ассоциируется с высокими титрами **антинуклеарных** антител или антител к гладкой мускулатуре. Антитела к гладкой мускулатуре очень характерны для аутоиммунного гепатита и не характерны для СКВ и других вариантов хронического гепатита. Чрезвычайно характерны для аутоиммунного гепатита **антиактиновые** антитела, в особенности **анти-F-актин («антиактиновый гепатит»)**.

Аутоиммунный гепатит типа 1 — наиболее частая форма аутоиммунного гепатита, которая хорошо поддается лечению глюкокортикоидами.

Тип 2 характеризуется появлением антител, именуемых **анти-LKM-1-антителами** к печеночно-почечным микросомам.

Аутоиммунный гепатит 2 типа имеет специфический **аутоантиген — цитохром P-450 И D6**. Белок **P-450 И D6** представляет собой короткую линейную последовательность из 33 аминокислот, составляющих эпитоп, экспрессируемый на поверхности **гепатоцитов (Chuang и соавт., 1994)**. Этот тип аутоиммунного гепатита чаще наблюдается у детей (в возрасте **2-14 лет**), но заболевание может встречаться и у взрослых. В Европе от 50-80% больных с антителами **анти-LKM-1** инфицированы **HCV (Margin, 1991)**, причем обычно это пожилые мужчины.

Тип 3 характеризуется наличием **SLA-антител** (антитела к растворимому печеночному антигену). Эти **аутоантитела** реагируют с **цитокератинами** 8 и 18 в цитоплазме **гепатоцитов**. Больные аутоиммунным гепатитом 3 типа — преимущественно пожилые женщины. Нередко определяются также антитела к печеночно-**панкреатическому** антигену.

У больных аутоиммунным гепатитом нередко выявляются антитела к слизистой оболочке желудка, щитовидной железе, клеткам почечных канальцев. Достаточно характерным является также обнаружение антител к печеночному специфическому липопротеину.

Морфологическое исследование печени

Для аутоиммунного гепатита характерна выраженная инфильтрация портальных и перипортальных зон лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, а также ступенчатые и **мостовидные** некрозы в печеночных дольках.

Диагностические критерии

1. Хронический активный гепатит с выраженной лимфоцитарной и гошзмоклеточной инфильтрацией портальных и перипортальных зон, ступенчатыми и **мостовидными** некрозами печеночных долек (морфологическое исследование **биоптатов**).
2. Непрерывное прогрессирующее течение заболевания с высокой активностью гепатита.
3. Отсутствие маркеров вирусов гепатита В, С, D.
4. Обнаружение в крови **аутоантител** к гладкой мускулатуре и **антинуклеарных** антител при 1 типе аутоиммунного гепатита; антител к печеночно-почечным микросомам при аутоиммунном гепатите 2 типа; антител к растворимому печеночному антигену при аутоиммунном гепатите 3 типа, а также **волчаночных** клеток.
5. Выраженные системные **внепеченочные** проявления заболевания.
6. Эффективность **глюкокортикостероидной** терапии.
7. Болеют преимущественно девочки, девушки, молодые женщины до 30 лет, реже — женщины старшей возрастной группы после менопаузы.

В табл. 44 приведена сравнительная характеристика хронического вирусного и аутоиммунного гепатита.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. БАК: содержание билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, общего белка, белковых фракций, **аминотрансфераз**,

- щелочной **фосфатазы**, глюкозы, **γ-глутамилтранспептидазы**, тимоловая, сулемовая пробы.
3. Иммунологический анализ крови: определение количества **В- и Т-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, **Ig**, циркулирующих иммунных комплексов, **волчаночных** клеток, антител к гладкой мускулатуре, **антинуклеарных** антител.
 4. УЗИ печени.
 5. Биопсия печени.
 6. Определение сывороточных маркеров вирусов гепатита В, С и D.

Табл. 44. Сравнительная характеристика хронического вирусного и аутоиммунного гепатита

Показатели	Аутоиммунный гепатит	Хронический вирусный гепатит
Пол	Чаще болеют женщины	Чаще болеют мужчины
Возраст	Чаще 10-25 лет	Чаще старше 30 лет
Этиология	Неизвестна, провоцирующие факторы — вакцинации, гиперинсоляция, беременность	Вирусы гепатита В, С, D
Серологические маркеры вируса В, С или D	Отсутствуют	Характерны
Наличие в крови аутоантител к гладкой мускулатуре, нуклеарных антител, к растворимому печеночно- му антигену, печеночно-панкреатическому антигену	Характерно, вид антигена зависит от типа аутоиммунного гепатита	Не характерно
Клиническое течение заболевания	Непрерывно прогрессирующее с развитием цирроза печени	Медленное с наклонностью к спонтанным ремиссиям
Внепеченочные системные проявления	Очень характерны	Бывают редко
Активность аминотрансфераз крови	Стойко повышена в 5 раз и более	Часто колеблется от субнормальных цифр до повышенных
Характер воспалительной инфильтрации в печени	Преимущественно глюклеточная	Преимущественно лимфоидная
Наличие волчаночных клеток в крови	Характерно	Не характерно
Гипергаммаглобулинемия	Резко выражена (более 20 г/л)	Обычно умеренная
Лечение интерфероном	Ухудшение состояния	Эффективно в фазе репликации вируса
Лечение глюкокортикоидами	Эффективно	Эффект непостоянен

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени (ЦП) — хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих **гепатоцитов**, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной **гипертензии**.

Согласно **патологоанатомическим** критериям, ЦП является необратимым диффузным процессом, для которого характерны резко выраженная **фиброзирующая** реакция, перестройка нормальной архитектоники печени, узелковая трансформация и **внутрипеченочные** сосудистые анастомозы.

По данным А. Ф. Блюгера и И. Н. Новицкого (1984) смертность от ЦП составляет в разных странах от 14 до 30 случаев на 100 000 населения.

В связи с необратимостью ЦП при оценке распространенности его среди населения основным критерием служат не столько показатели заболеваемости, сколько смертности (С. Н. Соринсон, 1997). В странах Западной Европы и США частота ЦП по данным вскрытий колеблется в пределах 3-9% (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984).

Этиология

Вирусный гепатит

Вирусный гепатит является причиной развития вирусного ЦП в 10-23,5% случаев (С. Д. Подымова, 1993). По образному выражению Е. М. Тареева вирусный гепатит играет в развитии ЦП такую же роль, какую играет ревматизм в развитии пороков сердца. Исходом в ЦП может закончиться хронический гепатит В, С, D и, **вероятно**, G. В 30% случаев (а по некоторым данным — в 50%) хронический активный вирусный гепатит эволюционирует в ЦП. Согласно Perillo (1990) среди хронических носителей **HBsAg** ЦП формируется в 10% случаев, а по данным морфологического исследования **биоптатов** — в 20-60% случаев. Хронический гепатит В трансформируется в ЦП в 2,3% случаев (С. Н. Соринсон, 1997).

По данным Kage (1997) ЦП развивается у 20-25% больных хроническим гепатитом С, а при гистологическом контроле биоптатов — у 50% (Dienstag, 1995).

Наиболее **циррозогенным** является **HCV-генотип 1b**. HCV-цирроз печени в течение многих лет остается компенсированным и не распознается.

Основной особенностью хронического гепатита D является его высокая **циррозогенность** (De Man, 1995). ЦП развивается у

13-14% больных хроническим гепатитом D, причем в более ранние сроки, чем при других вирусных гепатитах, иногда на протяжении всего лишь нескольких месяцев.

Существует точка зрения, что ЦП вирусной этиологии свойственны более быстрые темпы **прогрессирования** и, следовательно, меньшая продолжительность жизни. С. Д. Подымова (1993) указывает, что при вирусных циррозах уже через 5 лет после установления диагноза летальность составляет 70%, а при алкогольном циррозе (при условии полного прекращения приема алкоголя) — 30%.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит характеризуется тяжелым течением, частота перехода его в ЦП выше, а прогноз значительно серьезнее, чем при вирусном гепатите (С. Д. Подымова, 1993).

Хроническое злоупотребление алкоголем

Хроническая алкогольная интоксикация является причиной развития ЦП в 50% случаев. Заболевание развивается обычно через 10-15 лет после начала злоупотребления алкоголем. По данным Thaler ЦП развивается у мужчин при ежедневном употреблении 60 г алкоголя, у женщин — 20 г в течение указанного срока.

Генетически обусловленные нарушения обмена веществ

Дефицит α_1 -антитрипсина

α_1 -Антитрипсин является гликопротеином, синтезируемым в печени. Он **ингибирует** трипсин, эластазу, **коллагеназу**, **химотрипсин**, плазмин. Выделено 24 аллеля гена **α_1 -антитрипсина**, наследуемых **кодминантно**. ЦП обнаруживается более чем у половины больных, имеющих гомозиготную форму дефицита **α_1 -антитрипсина**. В крови больных снижена концентрация **α_1 -антитрипсина** и **α_1 -глобулина**, при этом в печени имеются отложения **α_1 -антитрипсина** и образуются антитела к нему. Предполагается, что отложения **α_1 -антитрипсина** обусловлены предшествующим некрозом **гепатоцитов**. Дефицит **α_1 -антитрипсина** в крови и отложения его в **гепатоцитах** обуславливают гиперчувствительность печени к повреждающему влиянию алкоголя и других **гепатотропных** токсинов, нарушают синтез и транспортировку белков. Наиболее часто при дефиците **α_1 -антитрипсина** развивается первичный **билиарный** цирроз печени.

Дефицит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы

Врожденный дефицит **галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы** приводит к развитию **галактоземии**. При этом формируется ранний детский цирроз **печени**. Механизм развития этого цирроза неизвестен.

Болезни накопления гликогена

Врожденный дефицит фермента **амило-1,6-гликозидазы** приводит к развитию болезней накопления гликогена и циррозу печени.

Гемохроматоз и гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова)

Эти заболевания генетически обусловлены и приводят к развитию цирроза печени (см. соответствующие главы).

Химические токсические вещества и лекарственные средства

Цирроз печени может сформироваться под влиянием следующих токсических веществ:

- промышленные яды (**четыреххлористый углерод, диметилнитрозамин, хлороформ, бензол, нитро- и аминосоединения и др.**);
- соли тяжелых металлов (хроническая интоксикация ртутью и др.);
- грибные яды (**фаллоидин, фаллоин, β -аманитин**) вызывают массивный некроз печени с последующим формированием цирроза;
- **афлатоксины** (содержатся в перезимовавшем зерне, кукурузе, рисе).

Кроме того, некоторые лекарственные вещества при длительном их употреблении могут вызывать развитие цирроза печени:

- **метилдофа;**
- **изониазид;**
- **парааминосалициловая кислота (ПАСК);**
- **ипразид;**
- препараты, содержащие мышьяк;
- **индерал** в больших дозах;
- **цитостатики** (в частности, **метотрексат**);
- стероидные анаболические препараты и **андрогены**.

Андогены, анаболические стероидные средства, большие транквилизаторы могут вызывать **билиарный ЦП**. Остальные вышеперечисленные лекарственные средства могут приводить к развитию постнекротического ЦП в результате острого лекарственного гепатита с субмассивными или мелкоочаговыми некрозами.

Обструкция внепеченочных и внутрипеченочных желчных путей

Внутрипеченочная билиарная обструкция аутоиммунного генеза ведет к развитию первичного **билиарного** цирроза печени (см. гл. «Первичный билиарный цирроз **печени**»). Вторичный билиарный ЦП развивается вследствие длительного нарушения оттока желчи на уровне крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков (желчнокаменная болезнь, воспалительные и **рубцовые**

сужения **желчевыводящих** путей; опухоли **гепатопанкреатодуоденальной** зоны; врожденные пороки развития **внепеченочных** желчных путей, **кистозное** расширение **внутрипеченочных** желчных кодов — синдром **Кароли**). С. Д. Подымова (1993) указывает, что наиболее благоприятным фоном для развития ЦП является неполная обструкция желчного протока. ЦП развивается через 3-18 мес. после нарушения проходимости.

Длительный венозный застой в печени

Длительный венозный застой в печени способствует развитию цирроза печени. Наиболее часто венозный застой обусловлен сердечной недостаточностью (особенно при **трикуспидальной** недостаточности), реже — **констриктивным** перикардитом и **эндофлебитом** печеночных вен (болезнь **Бадда-Киари**).

Комбинированное влияние этиологических факторов

Около 50% всех циррозов печени развиваются под влиянием нескольких этиологических факторов. Наиболее часто сочетаются активный вирусный гепатит В и злоупотребление алкоголем, застойная сердечная недостаточность и хронический алкоголизм. Возможны и другие сочетания этиологических факторов.

Болезнь Рандю-Ослера

Болезнь Рандю-Ослера (наследственная геморрагическая **телеангиэктазия**) — редкая причина цирроза печени, который считается специфическим проявлением этого заболевания и развивается, вероятно, вследствие врожденной неполноценности сосудистой системы печени и в связи с развитием **артериовенозных** аневризм.

Криптогенный цирроз печени

Цирроз печени неизвестной этиологии (**криптогенный**) развивается в 12-40% случаев. К **криптогенным** циррозам относятся первичный **билиарный** цирроз печени, цирроз печени у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет в Индии и др.

Патогенез

Патогенез цирроза печени определяется этиологическими особенностями, а также механизмом **самопрогрессирования** цирроза, общим для всех форм этого заболевания.

В патогенезе **вирусного** ЦП имеют значение **персистирование** вирусной инфекции и обусловленного ею **иммуновоспалительного** процесса, **цитопатическое (гепатотоксическое)** действие вирусов D и C, развитие аутоиммунных реакций.

В развитии **аутоиммунного** ЦП основную роль играют аутоиммунные реакции, вызывающие резко выраженный **иммуновоспалительный** процесс с некрозами печеночной ткани.

В патогенезе **алкогольного** ЦП ведущее значение приобретают повреждение **гепатоцитов** алкоголем и продуктом его метаболизма

ацетальдегидом, развитие аутоиммунного воспалительного процесса (в ответ на отложение в печени алкогольного гиалина), стимуляция **фиброзирования** в печени под влиянием алкоголя.

В происхождении **кардиального (застойного)** ЦП имеют значение уменьшение сердечного выброса, венозный ретроградный застой, уменьшение **перфузионного** давления крови, поступающей в печень, развитие гипоксии **гепатоцитов**, что приводит к атрофии и некрозу гепатоцитов, прежде всего в центральной части печеночных долек.

Патогенез **билиарного** ЦП изложен в соответствующей главе.

Во всех случаях цирроза печени центральным в патогенезе является механизм **самопрогрессирования** цирроза и стимуляция образования соединительной ткани.

Механизм самопрогрессирования цирроза печени заключается в следующем. Пусковым фактором в морфогенезе циррозов является гибель печеночной паренхимы. При постнекротическом циррозе печени возникают массивные или субмассивные некрозы паренхимы. На месте погибших гепатоцитов спадается ретикулиновый остов, образуется органический рубец. Сосуды портального тракта приближаются к центральной вене. Создаются условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную вену, минуя синусоиды расположенных рядом неповрежденных участков печени. В нормальных условиях портальная вена и печеночная артерия через терминальную пластинку отдают свою кровь в синусоиды, расположенные между балками гепатоцитов в дольке, а затем кровь попадает из **синусоидов** в центральную (печеночную) вену.

Ток крови в обход синусоидов неповрежденных участков печени приводит к их ишемизации, а затем и некрозу. При некрозе выделяются стимулирующие регенерацию печени вещества, развиваются узлы регенерации, которые сдавливают сосуды и способствуют дальнейшему нарушению кровотока в печени.

Продукты распада гепатоцитов стимулируют воспалительную реакцию, формируются воспалительные инфильтраты, которые распространяются из портальных полей до центральных отделов долек и способствуют развитию постсинусоидального блока.

Воспалительный процесс при циррозе печени характеризуется интенсивным **фиброзообразованием**. Формируются соединительнотканые септы. Они содержат сосудистые анастомозы, соединяют центральные вены и портальные **тракты**, долька **фрагментируется** на псевдодольки. В псевдодольках изменено взаимоотношение портальных сосудов и центральной вены, в центре псевдодолки не обнаруживается центральной вены, а по периферии нет портальных триад. Псевдодольки окружены соединительноткаными септами, содержащими сосуды, соединяющие центральные вены с ветвями печеночной вены (**внутрипеченочные портоскальные шунты**). Кровь поступает сразу в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодолки, это вызывает ишемию и

некроз. Этому также способствует механическое **сдавление** венозных сосудов печени соединительной тканью.

Узлы регенерации имеют собственный новообразованный портальный тракт, развиваются анастомозы между воротной веней и печеночной артерией и печеночной веней.

Механизм **прогрессирования ЦП** представлен на рис. 22.

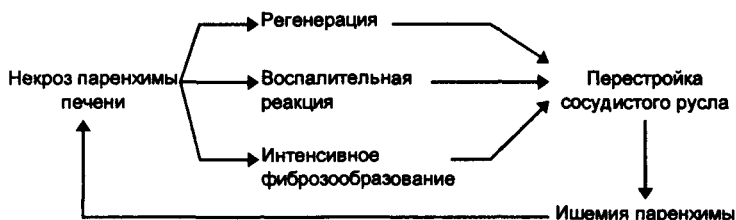


Рис. 22. Механизм прогрессирования цирроза печени.

В патогенезе всех видов цирроза печени большое значение имеет также **активация перекисного окисления липидов**, образование свободных радикалов и перекисей, которые повреждают **гепатоциты** и способствуют их некрозу.

В последние годы появились сообщения о роли **кейлонов** в патогенезе ЦП. **Кейлоны** — тканеспецифические, но **невидоспецифические митотические** ингибиторы, которые контролируют рост тканей, подавляя клеточное деление. Они обнаруживаются в клетках всех тканей. Кейлоны являются пептидами или **гликопептидами**, действие их осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Существуют **кейлоны** двух типов:

- кейлоны первого типа препятствуют переходу готовящихся к делению клеток из **G₁** фазы клеточного цикла в S фазу;
- кейлоны второго типа блокируют переход клеток из G2 фазы в митоз.

Работами С. Д. Сперанского установлено, что экстракт печени больных активным ЦП не только не обладает **ингибирующим** действием, а даже вызывает значительную стимуляцию **митотической** активности **гепатоцитов** в регенерирующей печени. Это позволяет предполагать, что кейлоны способствуют развитию узлов регенерации при ЦП.

Патогенез портальной гипертензии

Портальная **гипертензия** является важнейшим синдромом цирроза печени и имеет сложный **генез**.

В развитии портальной гипертензии имеют значение следующие основные механизмы (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984):

- постсинусоидальный блок кровотока в печени (**сдавление** разветвлений воротной вены узлами регенерирующих **гепатоцитов** или разрастаниями фиброзной ткани);
- **перисинусоидальный** фиброз;
- наличие **артериовенозных** анастомозов во **внутридольковых** соединительнотканых септах (передача печеночного артериального давления на воротную вену);
- портальная инфильтрация и фиброз;
- повышение притока крови к печени.

Первые три из названных факторов ведут к повышению **внутрисинусоидального** давления, способствуют развитию асцита и печеночной недостаточности.

Последние два механизма портальной **гипертензии** ответственны за повышение пресинусоидального давления и развитие внепеченочных проявлений портальной гипертензии.

Вследствие портальной гипертензии развиваются важнейшие клинические проявления цирроза печени — **порто-кавальные** анастомозы, асцит, **спленомегалия**.

Существенным следствием развития **порто-кавальных** анастомозов и шунтирования в обход паренхимы печени является частичное функциональное ее отключение. В свою очередь это способствует развитию бактериемии (результат выключения **ретикулогистиоцитарной** системы печени, **дисбактериоза** кишечника и нарушения его функции), **эндотоксинемии**; недостаточной инактивации **альдостерона**, эстрогенов, **гистамина**; снижению поступления в печень гепатотропных веществ (инсулина, **глюкагона**) и нарушению функции гепатоцитов.

Самым серьезным и прогностически неблагоприятным следствием **порто-кавального** шунтирования является экзогенная (**порто-кавальная**) кома (см. гл. «**Печеночная кома**»).

Патогенез печеночно-клеточной недостаточности

Наряду с портальной **гипертензией** синдром печеночно-клеточной недостаточности является важнейшим проявлением цирроза печени и обусловлен следующими причинами:

- продолжающееся действие первичного патогенного (этиологического) фактора и аутоиммунных процессов;
- **гемодинамические** расстройства в печени (отвод крови от печени по **порто-кавальным** анастомозам, **внутрипеченочное** шунтирование крови и уменьшение кровоснабжения паренхимы печени, нарушение **внутридольковой** микроциркуляции).

Вследствие действия вышеуказанных факторов уменьшается масса функционирующих гепатоцитов и их функциональная активность, что приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности, тяжелейшим проявлением которой является печеночная кома.

Морфология

Международная классификация хронических диффузных заболеваний печени (Всемирная ассоциация по изучению болезней печени, Акапулько, 1974; ВОЗ, 1978) различает следующие морфологические формы циррозов печени: **микронодулярный**, **макронодулярный**, смешанный (макро- микронодулярный) и неполный **септальный**.

Основной критерий разделения циррозов — размеры узелков.

При **микронодулярном** циррозе поверхность печени представлена мелкими узлами, около 1-3 мм в диаметре, расположенными регулярно и имеющими почти одинаковую величину, разделенными тонкой (шириной около 2 мм) регулярной сетью **рубцовой** ткани. Микроскопически характерно наличие тонких, примерно одинаковой ширины соединительнотканых септ, рассекающих печеночную дольку на отдельные псевдодольки, приблизительно равные по величине псевдодольки, как правило, не содержат портальных трактов и печеночных вен.

Печень при микронодулярном циррозе увеличена не резко или имеет нормальные размеры. Эта форма цирроза наиболее характерна для хронического алкоголизма, обструкции желчных протоков, **гемохроматоза**, длительного венозного застоя в печени.

При **макронодулярном** циррозе печень обычно резко деформирована. Ее поверхность представлена нерегулярно расположенными узлами разной величины (значительно больше 3 мм, иногда до 5 см в диаметре), которые разделены нерегулярными, разной ширины тяжами соединительной ткани. Микроскопически для **макронодулярного** цирроза печени характерны псевдодольки различной величины; нерегулярная сеть соединительной ткани в виде тяжей различной ширины, часто содержащих три и более сближенные портальные триады и центральные вены.

Смешанный макро- микронодулярный цирроз печени сочетает в себе черты микро- и **макронодулярного** цирроза и в большинстве случаев представляет собой промежуточную стадию перехода **микронодулярного** цирроза в **макронодулярный**.

Обычно при смешанной форме количество мелких и крупных узлов почти одинаково.

Неполный септальный цирроз характеризуется наличием соединительнотканых септ, рассекающих паренхиму и часто заканчивающихся слепо, без соединения портального поля с центральной веной. Регенерация имеется, но она приобретает не **нодулярный**, а диффузный характер. Гистологически это проявляется в виде **двурядных** печеночных пластинок и **псевдодуктулярной** пролиферации **гепатоцитов** («формирование розеток») (А. С. Логинов, Л. И. Аруин, 1980).

Кроме того, микроскопически выделяют **монолобулярную**, **мультилобулярную** и **мономультилобулярную** формы ЦП.

Обычно **микронодулярный** цирроз печени является монолобулярным (**микронодулярные** узелки состоят из части одной долики); **макронодулярный** — **мультилобулярным** (ложные долики включают остатки многих долек); **макромикронодулярный** — **мономультилобулярным** (количество моно- и мультилобулярных долек приблизительно одинаково).

Классификация

Единой классификации ЦП не существует. Большинство специалистов считает целесообразным классифицировать ЦП в зависимости от **этиологии**, морфологической характеристики, стадии портальной **гипертензии** и **печеночноклеточной** недостаточности, активности воспалительного процесса, варианта течения.

Примером такой классификации является классификация А. С. Логинова и Ю. Е. Блока (1987). Она получила широкое распространение (табл. 45).

Табл. 45. Классификация цирроза печени (А. С. Логинов, Ю. Е. Блок, 1987)

Этиологические варианты	Морфологические варианты	Стадия портальной гипертензии	Стадия печеночно-клеточной недостаточности	Активность и фаза	Течение
1 Вирусный	1 Микронодулярный	1 Компенсированная	1 Компенсированная (начальная)	1 Обострение (активная фаза)	1 Медленно прогрессирующее
2 Алкогольный	2 Макронодулярный	2 Стадия начальной декомпенсации	2 Субкомпенсированная	активность минимальная, умеренная, выраженная)	2 Быстро прогрессирующее
3 Аутоиммунный	3 Смешанный	3 Стадия выраженной декомпенсации	3 Декомпенсированная	2 Ремиссия (неактивная фаза)	3 Стабильное
4 Токсический	4 Неполный септальный				
5 Генетический	5 Билиарный				
6 Кардиальный					
7 Вследствие внутри- и внепеченочного холестаза					
8 Криптогенный					

Клиническая картина

Циррозом печени чаще болеют мужчины. Клиническая картина заболевания отличается многообразием симптоматики.

По данным С. Д. Подымовой (1993) у **60%** больных имеется ярко выраженная клиническая картина, у **20%** больных цирроз печени протекает латентно и выявляется случайно во время обследования по поводу какого-либо другого заболевания, у **20%** пациентов диагноз цирроза печени устанавливается лишь после смерти.

Больные ЦП предъявляют следующие основные *жалобы*:

- боли в правом подреберье и подложечной области, усиливающиеся после еды (особенно после приема острой, жирной пищи), физической нагрузки. Боли обусловлены увеличением печени и растяжением ее капсулы, сопутствующим хроническим **гастритом**, хроническим панкреатитом, холециститом, диски-

незией **желчевыводящих** путей. При гиперкинетической **дискинезии** желчных путей боли в правом подреберье носят характер колики, при гипокINETической **дискинезии** они обычно неинтенсивные, тянущие, часто беспокоит чувство тяжести в правом подреберье;

- тошнота, иногда рвота (возможна кровавая рвота при кровотечении из **варикозно** расширенных вен пищевода и желудка);
- чувство горечи и сухости во рту;
- зуд кожи (при **холестазах** и накоплении в крови большого количества желчных **кислот**);
- утомляемость, раздражительность;
- частый жидкий стул (особенно после приема жирной пищи);
- вздутие живота;
- похудание;
- половая слабость (у мужчин), нарушение менструального цикла (у женщин).

Осмотр больных выявляет следующие характерные проявления цирроза печени:

- похудание, в тяжелых случаях даже истощение;
- выраженная атрофия мускулатуры и значительное снижение мышечного тонуса и силы;
- отставание в росте, физическом и половом развитии (если цирроз печени развивается в детстве);
- сухая, шелушащаяся **желтушно-бледная** кожа. Интенсивная желтуха наблюдается в заключительной стадии цирроза печени, при **билиарном** циррозе, а также при присоединении острого гепатита. Желтуха раньше всего появляется на склерах, нижней поверхности языка, небе, затем — на лице, ладонях, подошвах и, наконец, окрашивается вся кожа. Желтуха имеет различные оттенки в зависимости от длительности ее существования. Вначале кожа оранжево-желтая, затем она приобретает зеленовато-желтый цвет, очень длительная желтуха вызывает окрашивание кожи в коричневатую-бронзовую окраску (например, при первичном билиарном циррозе печени). Желтуха обусловлена нарушением способности **гепатоцитов** осуществлять метаболизм билирубина. В редких случаях при тяжелых некрозах печеночной паренхимы желтуха может отсутствовать;
- **ксантелазмы** (желтые **липидные** пятна в области верхних век) чаще выявляются при первичном билиарном циррозе печени;
- пальцы в виде барабанных палочек с гиперемией кожи у ногтевых лунок;
- припухлость суставов и прилегающих к ним костей (главным образом, при билиарном циррозе печени — **«билиарный ревматизм»**);
- расширение вен брюшной стенки вследствие затруднения кровотока в печени в связи с развитием в ней выраженного фиб-

роза. Расширенные вены передней брюшной стенки являются **коллатералиями**, окольными путями для оттока крови. В выраженных случаях эта коллатеральная венозная сеть напоминает голову медузы («caput medusae»). Иногда (при развитии **коллатералей** через пупочные вены) возникает венозный шум на передней брюшной стенке. Особенно выражен шум в области пупка при циррозе печени в сочетании с незаращением пупочной вены (синдром **Крювелье-Баумгартена**);

- чрезвычайно большое значение имеет выявление при осмотре малых признаков цирроза:
 - появление на коже верхней половины туловища «сосудистых звездочек» — **телеангиэктазий** в виде паучков. Характерно, что «сосудистые звездочки» никогда не располагаются ниже пупка, они наиболее выражены при обострении цирроза, в периоде ремиссии возможно их обратное развитие;
 - ангиомы у края носа, в углу глаз (они могут кровоточить);
 - эритема ладоней — ярко-красная брусничная окраска теплых ладоней разлитая или в области thenar или **hypothenar**, а также в области подушечек пальцев («печеночные ладони», «руки любителей пива») (Weber); реже подобная эритема бывает на ступнях;
 - лакированный, отечный, необложенный язык бруснично-красного цвета;
 - **карминово-красная** окраска слизистой оболочки полости рта и губ;
 - гинекомастия у мужчин;
 - атрофия половых органов;
 - уменьшение выраженности вторичных половых признаков (снижение выраженности оволосения в подмышечных впадинах, в области лобка).
Появление «малых признаков» цирроза большинство авторов объясняет **гиперэстрогемией** (**цирротически** измененная печень плохо участвует в метаболизме эстрогенов), кроме того имеет значение усиление периферического превращения **андрогенов** в эстрогены;
- в выраженных случаях цирроза печени характерно появление асцита.

Все вышеизложенные признаки обуславливают чрезвычайно характерный вид больных циррозом печени: исхудавшее лицо, нездоровый **субиктеричный** цвет кожи, яркие губы, выдающиеся скуловые кости, эритема скуловой области, расширение капилляров кожи лица; атрофия мускулатуры (конечности тонкие); увеличенный живот (за счет асцита); расширение вен брюшной и грудной стенок, отеки нижних конечностей; у многих больных обнаруживаются явления геморрагического диатеза, обусловленные

поражением печени с нарушением выработки свертывающих факторов крови. На коже можно видеть геморрагические сыпи различного характера, часто бывают носовые кровотечения, а также кровотечения других локализаций (этому способствует также и развитие портальной **гипертензии**).

При исследовании внутренних органов обнаруживаются выраженные функциональные и дистрофические изменения. *Дистрофия миокарда* проявляется сердцебиениями, расширением границы сердца влево, глухостью тонов, одышкой, на ЭКГ — снижением интервала ST, изменением волны Т (снижение, **двуфазность**, в тяжелых случаях — инверсия). Часто выявляется гиперкинетический тип гемодинамики (повышение минутного объема крови, пульсового давления, быстрый, полный пульс).

Большие изменения могут претерпевать почки (**гепаторенальный синдром**). Развивается своеобразное нарушение функции почек: сохранность функций почечного эпителия и нарушение фильтрационной функции клубочков без выраженных анатомических изменений. Многие объясняют это нарушением кровоснабжения почек, увеличением кровотока через мозговой слой почек и шунтированием крови в обход **клубочковых** капилляров, высказывается также мысль об общем повышении сосудистого сопротивления в почках.

В выраженных случаях нарушения функции почек может развиться почечная недостаточность. Ее появление может ускоряться такими факторами, как кровотечение из расширенных вен пищевода, желудка, повторные пункции при асците, применение диуретиков, **интеркуррентные** инфекции.

Клиника **гепаторенального** синдрома имеет ряд особенностей: удельный вес мочи и его колебания мало отличаются от нормы, белок обнаруживается не всегда и в небольшом количестве, патологический осадок (эритроциты, цилиндры) выражен не всегда. Чаще изменяются парциальные функции почек, в частности, уменьшается **клубочковая** фильтрация. В очень тяжелых случаях, особенно при выраженной печеночной недостаточности, может повыситься артериальное давление, развивается **олигурия**, появляются азотемия, клинические признаки почечной недостаточности. Развитие азотемии при циррозе печени рассматривается как признак тяжелого поражения печени и близкого летального исхода.

У многих больных циррозом печени имеет место увеличение селезенки и **гиперспленизм**, который проявляется синдромом панцитопении (анемия, лейкопения, **тромбоцитопения**).

Увеличение селезенки объясняется венозным застоем в ней, фиброзом пульпы, появлением большого количества **артериовенозных** шунтов, пролиферацией **ретикулогистиоцитарных** клеток. Синдром **гиперспленизма** обусловлен торможением костномозгового **гемопоэза**, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов в селезенке.

Синдром **гиперспленизма** проявляется не только **панцитопенией** в периферической крови, но и снижением количества **миелоидных** клеток в костном мозге.

Нередко при ЦП определяется **рефлюкс-эзофагит**. Его основными симптомами являются отрыжка воздухом, желудочным содержимым, изжога, чувство жжения за грудиной. Рефлюкс-эзофагит обусловлен повышением **внутрибрюшного** давления за счет асцита и забросом содержимого из желудка в пищевод. **Эзофагит** может сопровождаться эрозиями и изъязвлениями слизистой оболочки нижней трети пищевода и **кардиального** отдела желудка.

Очень часто при циррозе печени развивается **хронический гастрит** (обычно поверхностный и гипертрофический). Он проявляется тупыми болями в эпигастрии, появляющимися после еды, тошнотой, ощущением полноты и тяжести в подложечной области, **отрыжкой**, снижением аппетита.

У 10-18% больных ЦП выявляются **язвы желудка и 12-перстной кишки**. Характерной особенностью этих язв является отсутствие или слабая выраженность болевого синдрома. Нередко эти язвы впервые проявляются симптоматикой кровотечения. Одной из причин развития язв является высокое содержание в крови **гистамина**. **Гистамин** минует печень при развитии **порто-кавальных** анастомозов и, следовательно, не обезвреживается в ней. Он стимулирует избыточную секреция соляной кислоты железами желудка, что способствует образованию язвы. Имеет также значение и **гипергастринемия**, нередко наблюдающаяся при циррозе печени.

Поражение поджелудочной железы проявляется клиникой **хронического панкреатита** с **внешнесекреторной** недостаточностью, поражение кишечника — симптомами **хронического энтерита** с нарушением всасывательной способности (синдром **мальабсорбции**) (см. гл. «Хронический панкреатит» и «Хронический энтерит»).

Большие изменения при циррозе печени претерпевает **эндокринная система**:

- у 50% больных обнаруживаются нарушения углеводного обмена в виде снижения толерантности к углеводам, что сопровождается повышенным содержанием в крови инсулина. Эти изменения свидетельствуют об относительной **инсулиновой** недостаточности, которая обусловлена гиперпродукцией **контринсулярных** гормонов (**глюкагона, соматотропина**) и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. У 10-12% больных приблизительно через 5-7 лет после появления очевидных симптомов **цирроза** печени развивается клинически выраженный сахарный диабет. Возможно, что цирроз печени переводит генетическую предрасположенность к сахарному диабету в клинически манифестную форму заболевания;
- преимущественно при **декомпенсированном** циррозе печени нарушается функциональное состояние половых желез у мужчин, что проявляется в снижении содержания в крови тестос-

стерона, повышении эстрогенов, **пролактина**, глобулина, связывающего половые гормоны. **Гиперэстрогения** обусловлена сниженной деградацией эстрогенов в печени, в также усилением периферического превращения **андрогенов** в эстрогены. Клинически указанные изменения проявляются в **гипогонадизме** (атрофия яичек, полового члена, уменьшение выраженности вторичных половых признаков, половая слабость), гинекомастии, феминизации. У женщин патология половой системы выражается в нарушении менструального цикла; атрофии грудных желез, снижении полового влечения;

- нарушение функционального состояния надпочечников выражается в **гиперальдостеронизме**, что способствует развитию асцита у больных циррозом печени.

Поражение центральной нервной системы проявляется симптомами *токсической энцефалопатии*. Она характеризуется астенией, нарушением сна (сонливость днем, бессонница ночью), снижением памяти, головными болями, **парестезиями** в руках и ногах, дрожанием пальцев рук, апатией, безразличием к окружающим. Крайнее проявление печеночной энцефалопатии — печеночная кома (см. соответствующую главу).

Печень определяется увеличенной, плотной, нередко бугристой, с острым краем. Значительно нарушается функциональная способность **печени**, особенно в поздних, заключительных фазах болезни.

Общее состояние больных и прогноз при циррозе печени определяется синдромами **печеночно-клеточной недостаточности** (ПКН) и *портальной гипертензии*.

В основе ПКН всегда лежит повреждение **гепатоцитов** (дистрофия и некроз) и развитие **цитолитического, холестатического, экскреторно-билиарного** синдромов.

Клинические проявления ПКН:

- синдром «плохого питания» (плохой аппетит, тошнота, непереносимость алкоголя, табака, отрыжка, метеоризм, боли в животе, нарушения стула, **исхудание**, сухая шелушащаяся кожа, проявления **гиповитаминозов**);
- лихорадка вследствие процессов **аутолиза** в печени и поступления в кровь токсических продуктов и **пирогенного** стероида — **этиохоланолона** (его инактивация в печени нарушается);
- желтуха;
- кожные изменения (см. малые признаки цирроза);
- эндокринные изменения (см. выше).
- печеночный запах изо рта (появляется при тяжелой печеночной недостаточности и напоминает сладковатый запах сырой печени);
- геморрагический диатез (в связи с нарушением синтеза в печени факторов свертывания крови и **тромбоцитопенией**).

Изменения основных показателей, отражающих печеночно-клеточную недостаточность представлены в табл. 46.

Табл. 46. Основные показатели, отражающие печеночно-клеточную недостаточность

Вещества, содержание которых определяется в крови	Характер изменений
Альбумины	↓
Факторы свертывания крови II, V, VII	I
Аммиак	t
Фенолы	t
Остаточный азот	t
Аминокислоты	t
Глюкоза	i
Молочная и пировиноградная кислоты	t
Эфиры холестерина	4
Билирубин	t
Аланиновая аминотрансфераза	t
Псевдохолинэстераза	1
Железо	t
Витамин B ₁₂	↑
Мочевина	↓

Примечание: ↑ — повышение, ↓ — снижение.

Различают следующие стадии печеночно-клеточной недостаточности:

1. *Компенсированная (начальная) стадия* характеризуется следующими признаками:
 - общее состояние удовлетворительное;
 - умеренно выраженные боли в области печени и эпигастрии, горечь во рту, вздутие живота;
 - снижения массы тела и желтухи нет;
 - печень увеличена, плотна, поверхность ее неровная, край острый;
 - может быть увеличена селезенка;
 - показатели функционального состояния печени изменены незначительно;
 - клинически выраженных проявлений печеночной недостаточности нет.
2. *Субкомпенсированная стадия* имеет следующую симптоматику:
 - выраженные субъективные проявления заболевания (слабость, боли в правом подреберье, метеоризм, тошнота, рвота, горечь во рту, поносы, снижение аппетита, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожный зуд, головные боли, бессонница);
 - снижение массы тела;
 - желтуха;

- «малые признаки» цирроза печени;
- **гепатомегалия, спленомегалия;**
- начальные проявления **гиперспленизма**: умеренная анемия, лейкопения, **тромбоцитопения;**
- изменения показателей функциональной способности печени: уровень билирубина в крови повышен в 2.5 раза, **аланиновой аминотрансферазы** — в 1.5 — 2 раза по сравнению с нормой, тимоловая проба повышена до 10 ед, содержание альбумина в крови снижено до 40%, сулемовая проба — до 1.4 мл.

3. *Стадия выраженной декомпенсации* характеризуется следующими клиническими и лабораторными проявлениями:

- выраженная слабость;
- значительное падение массы тела;
- желтуха;
- кожный зуд;
- геморрагический синдром;
- отеки, асцит;
- печеночный запах изо рта;
- симптомы печеночной энцефалопатии;
- изменения показателей функциональной способности печени: содержание в крови билирубина повышено в 3 и более раз, **аланиновой аминотрансферазы** — более, чем в 2-3 раза по сравнению с нормой; уровень протромбина меньше **60%**, общего белка — меньше **65 г/л**, альбумина ниже 40-30%, холестерина — меньше 2.9 ммоль/л.

Синдром портальной гипертензии является важным признаком цирроза и заключается в повышении давления в бассейне воротной вены.

Портальная гипертензия при циррозе печени возникает вследствие редукции кровотока по синусоидам. Это обусловлено следующими факторами:

- **сдавление** мелких печеночных вен узлами регенерирующих гепатоцитов;
- редукция конечных и более крупных ветвей портальной вены и печеночной артерии в результате воспалительного процесса в печени;
- сужение просвета **синусоидов пролиферирующими эндотелиальными** клетками и воспалительными инфильтратами. В связи с редукцией кровотока начинает повышаться портальное давление и развиваются анастомозы между портальной веной и полыми венами. Наиболее важными являются следующие **порто-кавальные** анастомозы:

- в **кардиальной** части желудка и брюшной части пищевода, соединяющие сосуды воротной и верхней полой вены через систему непарной вены;
- верхних геморроидальных вен со средними и нижними геморроидальными венами, соединяющие бассейны воротной и нижней полой вен;
- между ветвями воротной вены и венами передней брюшной стенки и диафрагмы;
- между венами органов **желудочнокишечного** тракта, **забрюшинными** и **медиастинальными** венами, эти анастомозы соединяют воротную и нижнюю полую вены.

Наибольшее клиническое значение имеют анастомозы в области **кардиального** отдела желудка и пищевода, так как при очень высоком давлении в них могут возникать сильные кровотечения, которые могут стать причиной летального исхода.

С повышением венозного давления в воротной вене связано и появление асцита (рис. 23).

Основные клинические проявления портальной гипертензии:

- упорные диспептические явления, особенно после еды;
- вздутие живота и чувство переполненного желудка после приема любой пищи («ветер перед **дождем**»);
- ощущение постоянно переполненного кишечника;
- прогрессирующее похудание и признаки полигиповитаминоза при достаточно полноценном питании;
- периодические поносы без болей и лихорадки, после чего самочувствие улучшается;
- **спленомегалия**;
- асцит;
- **олигурия**;
- caput medusae;
- варикозно расширенные вены пищевода и желудка, выявляемые при рентгеноскопии желудка и ФЭГДС;
- желудочные и геморроидальные кровотечения;
- повышение давления в селезеночной вене (распознается с помощью **спленопортометрии**). Характерно, что после кровотечения давление в селезеночной вене понижается, а селезенка может сократиться.

Различают следующие *стадии портальной гипертензии*:

1. *Компенсированная стадия* характеризуется следующими основными проявлениями:
 - выраженный метеоризм;
 - частый жидкий стул, после которого метеоризм не уменьшается;
 - расширение вен передней брюшной стенки;



Рис. 23. Механизм образования асцита при циррозе печени.

- повышение давления в воротной и печеночных венах (определяется путем катетеризации этих вен; катетеризация печеночных вен позволяет также судить о синусоидальном давлении);

- увеличение диаметра воротной вены и недостаточное расширение ее во время вдоха (определяется с помощью ультразвукового исследования).
2. *Начальная декомпенсация портальной гипертензии* имеет следующую симптоматику:
- варикозное расширение вен нижней трети пищевода (определяется при рентгеноскопии желудка и ФЭГДС);
 - нередко выраженный **гиперспленизм**;
 - остальные симптомы те же, что в первой стадии.
3. *Декомпенсированная (осложненная) стадия* портальной гипертензии характеризуется значительным **гиперспленизмом**; геморрагическим синдромом; резко выраженным расширением вен нижней трети пищевода и желудка и кровотечениями из них, отеками и асцитом; **порто-кавальной** энцефалопатией.

В случае **декомпенсированного** цирроза печени при наличии асцита возможно развитие *спонтанного бактериального перитонита* (у 2-4% больных). Наиболее частым его возбудителем является кишечная палочка.

Основными проявлениями спонтанного бактериального перитонита являются:

- острое начало с лихорадкой, ознобом, болями в животе;
- напряжение мышц передней брюшной стенки;
- ослабление кишечных перистальтических шумов;
- снижение артериального давления;
- усугубление симптомов печеночной энцефалопатии, в тяжелых случаях — развитие печеночной комы;
- лейкоцитоз в периферической крови со сдвигом влево;
- **внутрибрюшная** жидкость **мутная**, богатая клеточными элементами (более 300 клеток в 1 мм³, среди клеток преобладают **нейтрофильные** лейкоциты); бедная белком (менее 20 г/л); в большинстве случаев из жидкости выделяется инфекционный возбудитель;
- летальность составляет 80-90%.

Мезенхимально-воспалительный синдром (синдром иммунного воспаления)

Мезенхимально-воспалительный синдром (МВС) является выражением процессов сенсибилизации клеток **иммунокомпетентной** системы и активации РЭС. МВС определяет активность патологического процесса.

Основные проявления МВС:

- повышение температуры тела;
- увеличение селезенки;
- лейкоцитоз;

- ускорение СОЭ;
- **эозинофилия**;
- увеличение тимоловой пробы;
- уменьшение сулемовой пробы
- **гипер α_2 - и γ -глобулинемия**;
- **оксипролинурия**;
- повышение содержания **серотонина** в тромбоцитах;
- появление **С-реактивного** белка;
- возможны иммунологические проявления: появление антител к ткани печени, **ЛЕ-клеток** и др.

Течение цирроза печени хроническое, прогрессирующее, с обострениями и ремиссиями и определяется активностью патологического процесса в печени, выраженностью синдромов **печеночно-клеточной** недостаточности и портальной **гипертензии**. В периоде активного цирроза печени усугубляется выраженность печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Важным показателем активности цирроза печени является высокая интенсивность **мезенхимально-воспалительного** процесса, она свидетельствует о продолжающемся **прогрессирования** патологического процесса. Для активной фазы цирроза печени характерно повышение температуры тела, **гипергаммаглобулинемия**, **гипоальбуминемия**, повышение СОЭ, содержания **Ig** всех классов, высокий уровень в крови **аланиновой** и **аспарагиновой** **аминотрансфераз**, сенсibilизация **Т-лимфоцитов** к специфическому **липопротеину** печени, подтверждающая участие в **прогрессировании** процесса аутоиммунных механизмов (С. Н. Соринсон, 1997).

С. Д. Подымова (1993) в зависимости от выраженности лабораторных показателей выделяет умеренную и выраженную активность цирроза печени (табл. 47).

Табл. 47. Степени активности цирроза печени

Показатели сыворотки крови	Умеренная степень активности цирроза печени	Выраженная активность цирроза печени
α_2 -Глобулины	↑ до 13%	t больше 13%
γ -Глобулины	ТДО 27-30%	↑ больше 27-30%
Тимоловая проба	ТДО 8-9%	t больше 8-9 ед
АлАТ	t в 1,5-2 раза	t в 3-4 и более раз
Сулемовая проба	↓ от 1,8 до 1,2 мл	↓ меньше 1,2 мл

Примечание ↑ повышение, ↓ снижение В терминальной стадии показатели содержания в крови АлАТ могут оказаться нормальными или незначительно повышенными, что обусловлено нарушением синтеза этого фермента

Активный патологический процесс характеризуется также и клиническими проявлениями: ухудшением самочувствия, болями в области печени, похуданием, **желтухой**, **повышением** температуры тела, появлением новых звездчатых **телеангиэктазий**. Гистологиче-

ски активная фаза проявляется пролиферацией **купферовских** клеток, воспалительно-клеточной инфильтрацией внутри печеночных долек, появлением большого количества ступенчатых некрозов **гепатоцитов**, усилением **фиброгенеза**. Сравнительная характеристика активной и неактивной фаз цирроза печени представлена в табл. 48.

Проявления активной фазы вирусного цирроза печени и хронического **репликативного** гепатита В очень сходны и могут сочетаться. В связи с этим многие **гепатологи** предлагают выделять «цирроз печени с активным гепатитом» или «хронический активный гепатит в фазе цирроза печени». (**HBV-ХАГ-цирроз**). Zarski и соавт. (1994) считают, что цирроз печени развивается преимущественно при хроническом гепатите В, индуцированном **мутантными** штаммами, лишенными способности синтезировать HBeAg.

При длительно существующем циррозе печени могут отсутствовать признаки активности воспалительного процесса (активный процесс уже закончился, по образному выражению С. Н. Соринсона цирроз «выгорел»), а декомпенсация и признаки портальной **гипертензии** выражены резко.

Оценка степени тяжести цирроза печени

Клиническая оценка стадии и степени тяжести цирроза печени основана на выраженности портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Степень тяжести цирроза печени можно оценить также с помощью диагностического комплекса **Child-Pugh (Чайлд-Пью)**, который включает оценку содержания в сыворотке билирубина, альбумина, протромбина, а также выраженности печеночной энцефалопатии и асцита (табл. 49).

Степень тяжести цирроза печени по Child-Pugh высоко коррелирует с показателями выживаемости больных и результатами **трансплантации** печени, продолжительность жизни больных, относящихся к классу А составляет в среднем 6-7 лет, к классу С — 2 месяца.

Важнейшей задачей клинического и лабораторного обследования больного является своевременное распознавание осложнений цирроза печени.

Наиболее важные *осложнения цирроза печени*:

- энцефалопатия с развитием печеночной комы;
- профузные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- кровотечения из варикозно расширенной нижней геморроидальной вены;
- тромбоз воротной вены;
- присоединение вторичной бактериальной инфекции (пневмония, сепсис, перитонит);

Табл. 48. Активная и неактивная фазы цирроза печени

Показатели	Активная фаза	Неактивная фаза
Течение болезни	Прогрессирующее	Стабильное
Повышение температуры	Характерно	Нехарактерно
Желтуха	Обычно увеличивается	Отсутствует или стабильная (при билиарном циррозе)
Диспептические явления	Усиливаются	Отсутствуют или слабо выражены
Сосудистые звездочки	Появляются или увеличиваются	Отсутствуют или уменьшаются
Асцит	Появляется или увеличивается	Отсутствует или стабилен
Геморрагии	Имеются	Отсутствуют
Похудание	Обычно прогрессирующее	Отсутствует
Общая слабость	Усильвается	Не прогрессирует
Кожный зуд	Появляется или усиливается	Отсутствует или стабилен
Расширение вен живота, геморроидальных, пищевода	Появляется или усиливается	Отсутствует или стабильно
Нервно-психические расстройства, астено-вегетативные симптомы	Выражены значительно	Отсутствуют или слабо выражены
СОЭ	Значительно увеличена	Нормальная или слегка увеличена
Уровень гамма-глобулинов в крови	Повышен	Нормальный
Сенсибилизация Т-лимфоцитов к печеночному специфическому липопротеину	Выражена	Чаще отсутствует
Содержание в крови иммуноглобулинов	Выраженное увеличение иммуноглобулинов всех классов	Без изменений или незначительное увеличение IgA и IgM
СРП	+	—
Уровень аминотрансфераз в крови	Повышен	Нормальный
Уровень сialовых кислот в крови	Увеличен	Нормальный
Проба на α-эмбрион-специфический белок	Положительна	Отрицательна
Гиперспленизм	Выражен	Отсутствует или слабо выражен
Пункционная биопсия печени	Очаги некрозов, выраженная регенерация гепатоцитов , появление многоядерных клеток, гиперхроматоз ядер, увеличение ДНК, РНК, дистрофия клеток, лимфоидная инфильтрация , пролиферация гистиоцитов, фибробластов	Различная картина в зависимости от формы цирроза, без признаков усиленной регенерации и воспалительной инфильтрации

- прогрессирующая **печеночно-почечная** недостаточность);
- трансформация цирроза печени в цирроз-рак.

Табл. 49. Определение степени тяжести цирроза печени (индекс *Child-Pugh*)

Цифровой эквивалент (баллы)	Билирубин крови, мг/дл	Альбумин сыворотки крови, г/дл	Протромбиновое время, с (протромбиновый индекс, %)	Печеночная энцефалопатия, стадия	Асцит
1	<2	>3.5	1-4 (80-60)	Нет	Нет
2	2-3	2.8-3.5	4-6 (60-40)	I-II	Мягкий (неопределенный), эпизодический
3	>3	<2.8	>6 (<40)	III-IV	Тяжелый (напряженный), рефрактерный

Примечание: цифровые эквивалент показателей суммируются и результат позволяет отнести больного к одному из классов по *Child-Pugh*:

- класс А — от 5 до 6;
- класс В — от 7 до 9;
- класс С — > 9.

Клинические особенности различных видов цирроза печени

Вирусный цирроз печени

Вирусный цирроз печени имеет следующие **клинико-лабораторные** особенности, которые необходимо учитывать при его диагностике.

1. Наиболее часто вирусный цирроз печени наблюдается в молодом и среднем возрасте, причем чаще у мужчин.
2. Можно установить четкую связь развития цирроза печени с перенесенным острым вирусным гепатитом. Е. М. Тареев (1970) выделял два варианта вирусного цирроза печени: ранний, развивающийся в течение первого года после острого гепатита В, и поздний, развивающийся в течение длительного латентного периода. Выраженными **цирротическими** свойствами обладают вирусы гепатита D и С. Хронические гепатиты, вызванные этими вирусами, часто трансформируются в цирроз печени. Хронический гепатит С может длительно протекать клинически довольно доброкачественно и все же закономерно приводит к развитию цирроза печени.
3. Вирусный цирроз печени чаще всего является **макронодулярным**.
4. Клиническая картина в периоды обострений цирроза печени напоминает острую фазу вирусного гепатита и также проявляется выраженными **астеновегетативным**, диспептическим синдромами, желтухой, лихорадкой.
5. Функциональная недостаточность печени при вирусной форме цирроза появляется достаточно рано (обычно в периоды обострения заболевания).

6. В стадии сформировавшегося цирроза печени варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморрагический синдром при вирусной этиологии цирроза наблюдаются чаще, чем при алкогольном циррозе.
7. Асцит при вирусном циррозе печени появляется значительно позже и наблюдается реже, чем при алкогольном.
8. Показатели тимоловой пробы при вирусном циррозе достигают наиболее высоких значений по сравнению с алкогольным циррозом печени.
9. Для вирусного цирроза печени характерно выявление серологических маркеров вирусной инфекции (см. гл. «Хронический гепатит»).

Алкогольный цирроз печени

Алкогольный цирроз печени развивается у $\frac{1}{3}$ лиц, страдающих алкоголизмом, в сроки от 5 до 20 лет (С. Д. Подымова, 1993). Характерными для алкогольного цирроза печени являются следующие **клинико-лабораторные** особенности:

1. Анамнестические указания на длительное злоупотребление алкоголем (однако большинство больных, как правило, это скрывает).
2. Характерный «облик алкоголика»: одутловатое лицо с покрасневшей **кожей**, мелкими **телеангиоэктазиями**, багровым носом; тремор рук, век, губ, языка; отечные цианотичные веки; несколько выпуклые глаза с инъецированными склерами; **эйфоричная** манера поведения; припухлость в области околоушных желез.
3. Другие проявления хронического алкоголизма (периферическая **полинейропатия**, энцефалопатия, **миокардиодистрофия**, панкреатит, гастрит).
4. Выраженный **диспептический** синдром (потеря аппетита, тошнота, рвота, понос) в развернутой стадии алкогольного цирроза печени, обусловленный сопутствующим алкогольным гастритом и панкреатитом.
5. **Телеангиэктазии** и контрактура **Дюпюитрена** (в области сухожилий ладони), а также атрофия яичек, выпадение волос более характерны для алкогольного цирроза печени, чем для других этиологических форм цирроза.
6. Портальная **гипертензия** (в том числе одно из важнейших ее проявлений — асцит) развивается значительно раньше, чем при вирусном циррозе печени.
7. Селезенка увеличивается значительно позже, чем при вирусном циррозе печени, у значительного количества больных **спленомегалия** отсутствует даже в развернутой стадии заболевания.

8. Лейкоцитоз (до $10-12 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом, иногда вплоть до появления **миелоцитов** и промиелоцитов (лейкемоидная реакция **миелоидного** типа), анемия, увеличение СОЭ. Причины анемии — **кровопотери**, обусловленные эрозивным гастритом, токсическое влияние алкоголя на костный мозг; нарушение всасывания и алиментарный дефицит **фолиевой кислоты** (это может обуславливать **мегалобластоидный** тип кроветворения); нарушение обмена **пиридоксина** и недостаточность синтеза **гема** (это вызывает развитие **сидероахрестической** анемии); иногда гемолиз эритроцитов.
9. Характерны высокое содержание в крови **IgA**, а также повышение в крови активности у-глутамилтранспептидазы — в 1.5-2 раза (нормальная величина для мужчин **15-106 ЕД/л**, для женщин — **10-66 ЕД/л**).
Высокий уровень в крови у-глутамилтранспептидазы обычно указывает на длительное злоупотребление алкоголем, алкогольное поражение печени и многими авторами рассматривается как биохимический маркер алкоголизма. Тест можно использовать для скрининга алкоголиков и контроля в период воздержания (только после 3 недель прекращения приема алкоголя активность фермента снижается наполовину). Однако следует учитывать, что активность у-глутамилтранспептидазы может быть повышена при сахарном диабете, инфаркте миокарда, уремии, опухолях поджелудочной железы, панкреатите, приеме **цитостатиков**, **противоэпилептических** препаратов, барбитуратов, антикоагулянтов непрямого действия. При хроническом алкоголизме повышено содержание в крови **ацетальдегида** (продукта метаболизма алкоголя, более токсичного, чем сам алкоголь), а также увеличена экскреция с мочой **сальсолина** (продукта конденсации ацетальдегида и дофамина). Нередко при алкогольном циррозе печени увеличено содержание в крови мочевой кислоты.
10. В печеночных **биоптатах** выявляются следующие признаки:
- тельца **Маллори** (скопление алкогольного **гиалина** в центре печеночной дольки);
 - скопление **нейтрофильных** лейкоцитов вокруг **гепатоцитов**;
 - жировая дистрофия гепатоцитов;
 - **перицеллюлярный** фиброз;
 - относительная сохранность портальных трактов.
- 11 Прекращение употребления алкоголя приводит к ремиссии или стабилизации патологического процесса в печени. При продолжении приема алкоголя цирроз печени неуклонно прогрессирует.

«Застойная печень» и кардиальный цирроз печени

Застойная печень — поражение печени, обусловленное застоем в ней крови в связи с высоким давлением в правом предсердии. Застойная печень является одним из основных симптомов застойной сердечной недостаточности.

Наиболее частыми ее причинами являются митральные пороки сердца, недостаточность трехстворчатого клапана, хроническое легочное **сердце**, **констриктивный** перикардит, миксома правого предсердия, **миокардиосклероз** различного гнезда (более подробно — см. в гл. «Хроническая недостаточность **кровообращения**»). Основными механизмами развития «застойной печени» являются:

- переполнение кровью центральных вен, центральной части печеночных долек (развитие центральной портальной **гипертензии**);
- развитие локальной центральной гипоксии в печеночных дольках;
- дистрофические, **атрофические** изменения и некроз **гепатоцитов**;
- активный синтез коллагена, развитие фиброза.

По мере **прогрессирования** застойных явлений в печени происходит дальнейшее развитие соединительной ткани, соединительно-тканые тяжи соединяют центральные вены соседних долек, нарушается архитектоника печени, развивается кардиальный цирроз печени.

Характерными особенностями «застойной печени» являются:

- **гепатомегалия**, поверхность печени гладкая. В начальной стадии недостаточности кровообращения консистенция печени мягкая, край ее закруглен, в дальнейшем печень становится плотной, а край ее острым;
- болезненность печени при пальпации;
- положительный симптом **Плеша** или **гепатюгулярный** «рефлекс» — надавливание на область увеличенной печени усиливает набухание шейных вен;
- изменчивость размеров печени в зависимости от состояния центральной гемодинамики и эффективности лечения (положительные результаты лечения застойной сердечной недостаточности сопровождаются уменьшением размеров печени);
- незначительная выраженность желтухи и ее уменьшение или даже исчезновение при успешной терапии застойной сердечной недостаточности.

При тяжелой форме застойной сердечной недостаточности развивается **отечно-асцитический** синдром, в этом случае возникает необходимость дифференциальной диагностики с циррозом печени с асцитом. Дифференциально-диагностические признаки представлены в табл. 50.

При развитии **кардиального цирроза** печень становится плотной, край ее острый, размеры ее остаются постоянными и не зависят от **эффективности** лечения сердечной недостаточности. При диагностике кардиального цирроза печени учитывают основное заболевание, послужившее причиной сердечной недостаточности, отсутствие признаков хронического злоупотребления алкоголем и маркеров вирусной инфекции.

Лабораторные и инструментальные данные

1. **ОАК:** анемия (обычно при **декомпенсированном** циррозе печени), при развитии синдрома **гиперспленизма** — **панцитопения**; в периоде обострения цирроза — лейкоцитоз (возможен сдвиг **лейкоцитарной** формулы влево), увеличение СОЭ.
2. **ОАМ:** в активной фазе болезни, а также при развитии **гепatorenального** синдрома — **протеинурия**, **цилиндрурия**, микрогематурия.
БАК: изменения более выражены в активной и **декомпенсированной** фазах цирроза печени, а также при развитии **печеночно-клеточной** недостаточности. Отмечаются **гипербилирубинемия** с увеличением как **конъюгированной**, так и **неконъюгированной** фракций билирубина; **гипоальбуминемия**, гипер α_2 - и γ -глобулинемия; высокие показатели тимоловой и низкие сулемовой проб; **гипопротромбинемия**; снижение содержания мочевины, холестерина; высокая активность **аланиновой аминотрансферазы**, **γ -глутамилтранспептидазы** и **органоспецифических** ферментов печени: **фруктозо-1-фосфатальдолазы**, аргиназы, **нуклеотидазы**, **орнитинкарбамоилтрансферазы**; при активном циррозе печени выражены биохимические проявления воспалительного процесса — увеличивается содержание в крови **гаптоглобина**, фибрина, **сиаловых** кислот, **серомукоида**; повышено содержание **проколлаген-III-пептида** — предшественника коллагена, что свидетельствует о выраженности образования соединительной ткани в печени (в норме содержание **аминотерминального** проколлаген-III-пептида колеблется от 5 до 12 нг/мл).
3. **ИИ крови:** снижение количества и активности **Т-лимфоцитов-супрессоров**, повышение уровня иммуноглобулинов, гиперчувствительность **Т-лимфоцитов** к печеночному специфическому **липопротеину**. Указанные изменения более выражены в активной фазе цирроза печени.

Табл. 50. *Дифференциальная диагностика цирроза печени и «застойной печени» при наличии асцитического синдрома*

Признаки	Цирроз печени	«Застойная печень»
Боли и ощущение тяжести в правом подреберье	Имеются	Выражены весьма значительно
Метеоризм	Имеется	Выражен значительно
Тошнота, рвота	Могут быть	Наблюдаются часто
Геморрагический синдром	Очень характерен	Нехарактерен
Желтуха	Бывает часто	Может быть выражена незначительно
Край печени	Острый, плотный, малоболлезненный	Закругленный, плотно- эластический, боллезненный
Симптом Плеша (гепатогуглярный «рефлекс»)	Отсутствует	Имеется
Спленомегалия	Выражена значительно, наблюдается почти у всех больных	Иногда бывает
«Сосудистые звездочки», «печеночные ладони»	Очень характерны	Нехарактерны
Признаки коллатерального кровотока (варикозно расширенные вены пищевода, желудка и др.)	Характерны	Нехарактерны
Эффект диуретической терапии	Уменьшение асцита	Уменьшение отеков, размеров печени
Синдром цитолиза	Характерен, в активной стадии выражен значительно	Менее выражен и наблюдается преимущественно при тяжелой стадии недостаточности кровообращения
Гипоальбуминемия	Чрезвычайно характерна	Менее характерна
Гипохолестеринемия	Очень характерна	Мало характерна
Мезенхимально-воспалительный синдром	Выражен	Нехарактерен
Гипербилирубинемия	Выражена и характерна	Менее характерна и невелика

4. УЗИ печени: на ранних стадиях цирроза печени обнаруживается **гепатомегалия**, паренхима печени гомогенна, иногда **гиперэхогенна**. По мере прогрессирования заболевания при **микронодулярном** циррозе печени появляется однородное повышение **эхогенности** паренхимы. При **макронодулярном** циррозе паренхима печени неоднородна, выявляются узлы регенерации повышенной плотности, обычно менее 2 см в **диаметре**, возможна неправильность контуров печени за счет узлов регенерации (В. Н. Демидов, Г. П. Сидорова, 1987).

А. И. Шатихин и И. В. Маколкин (1983) предлагают **эховключения** до 1 см в диаметре обозначать как мелкоочаговую, а больше 1 см — как крупноочаговую акустическую неодно-

родность. При этом мелкоочаговая неодородность чаще соответствует **микронодулярному** циррозу печени, крупноочаговая — **макронодулярному** циррозу, а наличие **неоднородностей** обоих размеров — смешанному макро-**микронодулярному** циррозу печени. По мере **прогрессирования** фиброза уменьшаются размеры правой, увеличиваются — левой и хвостатой долей печени. В терминальной стадии цирроза печень может быть значительно уменьшена в размерах.

Обнаруживается также увеличение селезенки и проявления портальной **гипертензии** (подробно см. в разделе «**Портальная гипертензия**»).

5. Лапароскопия. Макронодулярный цирроз печени имеет следующую характерную картину — определяются крупные (более 3 мм в диаметре) узлы округлой или неправильной формы; глубокие **рубцовые** соединительнотканые сероватобелые **втяжения** между узлами; вновь образованные узлы ярко-красного, а сформировавшиеся ранее — коричневатого цвета. **Микронодулярный** цирроз печени характеризуется незначительной деформацией печени. Печень имеет ярко-красную или серовато-розовую окраску, определяются узелки не более 0.3 см в диаметре. В ряде случаев узелки регенерации не видны, отмечается лишь утолщение капсулы печени.
6. **Пункционная** биопсия печени. Для **микронодулярного** цирроза печени характерны тонкие, одинаковой ширины соединительнотканые септы, рассекающие печеночную дольку на отдельные псевдодольки, приблизительно равные по величине. Псевдодольки лишь изредка содержат портальные тракты и печеночные вены. В процесс вовлечена каждая долька или большинство из них. Узелки регенерации не превышают 3 мм. Макронодулярный цирроз печени характеризуется псевдодольками различной величины, нерегулярной сетью соединительной ткани в виде тяжелой различной ширины, которые часто содержат сближенные портальные триады и центральные вены. Смешанный макро-микронодулярный цирроз печени сочетает в себе черты микро- и **макронодулярного** циррозов. Для неполного **септального** цирроза характерны следующие проявления:
 - соединительнотканые септы, рассекающие паренхиму (часто заканчивающиеся слепо, без соединения портального поля с центральной веной);
 - регенераторные узелки не видны;
 - регенерация приобретает диффузный характер и проявляется в виде **двурядных** печеночных пластинок и псевдодуктулярной пролиферации **гепатоцитов**.
7. Радиоизотопное сканирование выявляет **гепатомегалию**, диффузный характер изменений печени, **спленомегалию**. При

радиоизотопной **гепатографии** обнаруживается снижение **секреторно-эксcretорной** функции печени.

8. При вирусном циррозе печени в сыворотке крови выявляются маркеры вируса гепатита В, С, D (см. гл. «Хронический гепатит»).
9. ФЭГДС и рентгеноскопия пищевода и желудка выявляют варикозно расширенные вены пищевода и желудка, хронический гастрит, а у ряда больных — язву желудка или 12-перстной кишки.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, общий анализ мочи, качественные реакции на содержание в моче билирубина и уробилина.
2. БАК: определение содержания билирубина и его фракций, общего белка и белковых фракций, мочевины, **креатинина**, активности **аланиновой** и **аспарагиновой аминотрансфераз**, щелочной **фосфатазы**, **γ-глутамилтранспептидазы**, **органоспецифических ферментов печени** — **фруктозо-1-фосфатальдотазы**, аргиназы, **орнитинкарбамоилтрансферазы**, холестерина, **триглицеридов**, фракций **липопротеинов**, мочевой кислоты, глюкозы, фибрина, **серомукоида**, **сиаловых кислот**; тимоловая, сулемовая пробы, **коагулограмма**.
3. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, антител к печеночному специфическому **липопротеину**, маркеров вирусов гепатита В, С, D.
4. ФЭГДС.
5. УЗИ печени, **желчевыводящих** путей, селезенки.
6. Радиоизотопное сканирование печени.
7. Лапароскопия с прицельной биопсией печени.

Примеры формулировки диагноза

1. Вирусный цирроз печени В, **макронодулярный**, обострение, умеренная активность, **субкомпенсированная** печеночная недостаточность, стадия начальной декомпенсации портальной **гипертензии**, медленно прогрессирующее течение.
2. Алкогольный цирроз печени, **микронодулярный**, обострение, выраженная активность, **декомпенсированная** печеночная недостаточность и портальная **гипертензия**, быстро прогрессирующее течение.

БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Билиарный цирроз печени — особая форма цирроза печени, развивающаяся в связи с длительным поражением желчных путей и холестазом.

Различают первичный и вторичный **билиарный** цирроз печени.

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Первичный билиарный цирроз печени (**ПБЦ**) — аутоиммунное заболевание печени, начинающееся как хронический деструктивный негнойный **холангит**, длительно протекающий без выраженной симптоматики, приводящий к развитию длительного холестаза и лишь на поздних стадиях к формированию цирроза печени (С. Д. Подымова, 1993).

Распространенность заболевания — 23-25 больных на 1 млн. взрослого населения.

Этиология и патогенез

Этиология первичного **билиарного** цирроза печени неизвестна. Определенную роль могут играть генетические факторы, доказательством чего служат семейные случаи заболевания, правда, частота их невелика (1-7%). У больных ПБЦ часто обнаруживаются **HLA DR3, DR4, DR2**.

Основные патогенетические факторы:

1. *Развитие аутоиммунных реакций, направленных против желчных протоков.*

В основе ПБЦ лежат асептический аутоиммунный деструктивный холангит и холангиолит, что связано с образованием **аутоантител** к **внутрипеченочным** желчным путям (**междольковым** и **септальным** желчным протокам). В качестве мишени иммунной агрессии выступают антигены главного комплекса **гистосовместимости (HLA)** желчных протоков (Epstein, 1985). На мембранах билиарного эпителия под влиянием гиперпродукции **γ-интерферона Т-лимфоцитами** и натуральными киллерами происходит экспрессия антигенов **HLA I и II** классов. В итоге клетки желчных протоков становятся объектом воздействия **цитотоксических Т-лимфоцитов** и антител. Основными антителами, имеющими ведущее патогенетическое значение, являются антитела к внутренней мембране желчных протоков — **антимитохондриальные** антитела.

В настоящее время известны антитела к 9 антигенам внутренней и внешней **митохондриальной** мембраны. Антитела к антигену внутренней мембраны митохондрий **М₂** обнаруживают почти во всех случаях ПБЦ и считают их **патогно-**

моничными (С. Д. Подымова, 1993). Антимитохондриальные антитела (к антигену митохондрий **M₄**) выявляются при ПБЦ, сочетающемся с аутоиммунным гепатитом, к антигену митохондрий **M₈** — при **быстро прогрессирующей** форме ПБЦ, к антигену **M₉** — на ранних стадиях ПБЦ. (Gershwin и соавт., 1988; Lindenborn-Fotinos и соавт., 1985).

Антимитохондриальные антитела относятся к классу **IgM**. Формируются иммунные комплексы, содержащие **гепатобилиарные** и **митохондриальные антигены**, **антимитохондриальные** антитела и Сз-фракцию комплемента. Иммунные комплексы в большом количестве циркулируют в крови и откладываются в желчных протоках, вызывая иммунное воспаление — аутоиммунный небактериальный холангит и холангиолит. Звездчатые **ретикулоэндотелиоциты** (клетки **Купфера**) при ПБЦ не способны элиминировать иммунные комплексы, что создает предпосылки для длительной **персистенции** иммунного воспаления.

Наряду с **антимитохондриальными** антителами при ПБЦ обнаруживаются и другие антитела: **антинуклеарные** (в 20-40% случаев); антитела к компонентам гладкой мускулатуры (в 10-50%); антитела к компонентам желчных протоков (в 60%); ревматоидный фактор; **анти тиреоидные**, **антилимфоцитарные**, **анти тромбоцитарные** антитела; антитела к **рибонуклеопротеину**, к **ацетилхолиновому** рецептору (А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина, 1983; Kaplan, 1987). Однако наиболее характерны антимитохондриальные антитела, они выявляются у 80-100% больных ПБЦ.

2. *Экспрессия межклеточных адгезивных молекул на эпителиальных клетках **билиарных** канальцев.*

В последние годы установлена большая патогенетическая роль определенного класса клеточных мембранных белков — межклеточных адгезивных молекул (**МКАМ**). Индукция и поддержание **Т-клеточной цитотоксичности** в эпителии билиарных канальцев осуществляется посредством адгезии лимфоцитов к клеткам-мишеням и **иммуноцитам**. В свою очередь адгезия лимфоцитов реализуется через взаимодействие лейкоцитарного антигена и межклеточных адгезивных молекул **МКАМ-1** и **МКАМ-2**.

Экспрессия МКАМ-1 на эпителиальных клетках билиарных канальцев наблюдается только у больных ПБЦ и первичным **склерозирующим холангитом**.

МКАМ-1 является ключевым медиатором адгезии лимфоцитов, следовательно, повышенная экспрессия этих молекул в **межлобулярных дуктулах** увеличивает их повреждение, опосредованное **Т-клетками**.

3. *Развитие гиперчувствительности замедленного типа.*

В ответ на митохондриальные антигены эпителия желчных

протоков развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа, которая вызывает цитолиз эпителия **внутрипеченочных** желчных путей (**антигенспецифический** или **антителозависимый-К-клеточный**). Этому способствует экспрессия **МКАМ-1** на эпителиальных клетках **билиарных** канальцев.

4. *Нарушение в субпопуляциях Т-лимфоцитов.*

У больных **ПБЦ** развивается врожденный или приобретенный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов и значительное повышение активности **Т-лимфоцитов-хелперов**, что способствует развитию аутоиммунных реакций по отношению к компонентам билиарных канальцев.

5. *Нарушение метаболизма желчных кислот.*

Повреждение эпителия желчных ходов приводит к поступлению желчных кислот в **перидуктулярные** пространства, что способствует развитию воспалительных реакций, фиброза, формированию цирроза печени.

Морфологическая картина

Макроскопически печень увеличена, зеленоватого цвета, в воротах печени определяются увеличенные лимфоузлы.

По данным **пункционной** биопсии выделяют 4 морфологические стадии эволюции **ПБЦ** (А. С. Логинов, Ю. Е. Блок, 1987).

1. *Стадия негнойного деструктивного холангита:* воспалительная инфильтрация и деструкция **междольковых** (портальных) и **септальных** желчных протоков с **гранулематозной** реакцией. Расширенные портальные тракты инфильтрованы лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, эозинофилами. Инфильтрат портальных трактов, как правило, не проникает глубоко в паренхиму, в печеночные дольки неглубоко проникают лишь отдельные лимфоциты или группы лимфоцитов. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживается нарушение целостности **базальной** мембраны. Возле пораженных желчных протоков **обнаруживаются** гранулемы, состоящие из **эпителиоидных** и гигантских многоядерных клеток. Гистологических признаков **холестаза** в этой стадии еще нет.
2. *Стадия пролиферации холангиол и перидуктулярный фиброз.* В портальных трактах наряду с **лимфоплазмноклеточной** инфильтрацией и разрушающимися желчными протоками появляются очаги пролиферации **билиарного** эпителия, которые распространяются в **перипортальные** отделы долек вместе с инфильтратами. Появляется специфический для **ПБЦ** признак — «пустые портальные тракты», воспалительные инфильтраты которых не содержат желчных протоков. Вокруг сохранившихся билиарных протоков разрастается соединительная ткань. В связи с редукцией желчных протоков

развивается **холестаз**. В дальнейшем число гранул в **печени** уменьшается, многие из них подвергаются фиброзу.

3. **Фиброз стромы** при наличии воспалительной инфильтрации печени.

В этой стадии формируются соединительнотканые прослойки, отходящие от портальных трактов и соединяющиеся с соседними трактами (**портопортальные** септы), а также соединяющие центральные вены с портальными трактами (**портоцентральные** септы). Снижается пролиферация желчных протоков, нарастает редукция **междольковых** и **септальных** желчных протоков, что, естественно, ведет к усилению **холестаза**. Наряду с этим усиливается клеточная инфильтрация паренхимы, некрозы **гепатоцитов** более многочисленны, увеличивается фиброз, формируются монобулярные псевдодольки.

4. **Заключительная стадия.**

Эта стадия характеризуется всеми признаками крупноузлового или смешанного цирроза печени с выраженным **холестазом** на фоне обеднения паренхимы желчными канальцами.

Клиническая картина

ПБЦ болеют преимущественно женщины, чаще в возрасте 35-50 лет. Мужчины болеют ПБЦ очень редко.

Начальная стадия

1. **Кожный зуд** — самый характерный симптом начального периода ПБЦ. Вначале кожный зуд может быть непостоянным, затем становится постоянным, мучительным, усиливающимся ночью и после теплой ванны.

Чаще всего кожный зуд сочетается с желтухой, но у некоторых больных он предшествует желтухе, которая может появиться спустя лишь несколько месяцев и даже лет.

Кожный зуд сопровождается расчесами, а нередко и инфицированием кожи. Зуд настолько сильно беспокоит больных, что может казаться невыносимым, больные почесываются даже во сне. Кожный зуд обусловлен накоплением в крови желчных кислот и раздражением ими кожных нервных окончаний. Предполагается также, что печень вырабатывает особые вещества — **пруритогены**, вызывающие кожный зуд. Наблюдается **лихенизация кожи** (утолщение, огрубление, **подчеркнутость** ее рисунка).

2. **Темно-коричневая пигментация кожи** — наблюдается у 55-60% больных в начальной стадии болезни. Она обусловлена отложением меланина, появляется сначала в области лопаток, затем в области **разгибательной** поверхности суставов и на остальных участках тела.

3. *Медленно нарастающая желтуха **холестатического** типа* — в раннем периоде ПБЦ встречается приблизительно у 50% больных. Быстро нарастающая желтуха в раннем периоде заболевания считается прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о высокой активности и быстром **прогрессировании** заболевания.
4. ***Ксантелазмы*** — наблюдаются у 20-35% больных. Они представляют собой возвышающиеся над кожей образования желтого цвета мягкой консистенции, обусловленные отложением холестерина. Ксантелазмы локализуются преимущественно в области верхних век, но могут обнаруживаться также на ладонях, груди, спине, **разгибательной** поверхности локтей, коленных суставов, ягодицах.
5. ***Внепеченочные проявления*** — «печеночные ладони», «сосудистые звездочки» (см. гл. «Цирроз печени») в начальном периоде ПБЦ встречаются очень редко (лишь у отдельных больных).
6. ***Гепатомегалия*** — характерный признак ПБЦ, выявляется у большинства больных. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2-3 см, она плотна, край ее гладкий, заострен.
7. ***Спленомегалия*** — выявляется у 50-60% больных, степень **спленомегалии** невелика, признаков **гиперспленизма** нет.
8. ***Неспецифические симптомы*** — в начальной стадии ПБЦ могут наблюдаться боли в области правого подреберья, в суставах, **миалгии**, диспепсические явления (отсутствие аппетита, тошнота, горечь во рту), возможно повышение температуры тела.

Развернутая стадия

1. ***Общие симптомы (неспецифические проявления)***. В развернутой стадии ПБЦ неспецифические симптомы заболевания резко выражены. Больных беспокоит резко выраженная общая **слабость**, повышение температуры тела до **субфебрильных** цифр (иногда до **фебрильных**), значительное снижение массы тела, отсутствие аппетита.
2. ***Кожный зуд, изменения кожи и ее придатков***. В этой стадии продолжается мучительный кожный зуд. Пигментированная кожа утолщается, грубеет, особенно в области ладоней и на подошвах, в далеко зашедшей стадии появляется плотный отек кожи (напоминающий склеродермию, сходство еще более усиливает пигментация). Видны следы многочисленных расчесов, которые могут инфицироваться. Часто наблюдаются очаги депигментации (напоминают **витилиго**), папулезная, везикулярная сыпь, после вскрытия пузырьков остаются корочки. Возможна пигментация ногтей и утолщение их в виде часовых стеклышек, концевые фаланги пальцев кистей утолщаются в виде барабанных палочек. В редких случаях

отмечается усиленный рост волос на лице и конечностях. Характерны **ксантелазмы** (см. выше). Характерно появление «печеночных ладоней» и «сосудистых звездочек».

3. *Увеличение печени и селезенки.*

В развернутой стадии ПБЦ печень резко увеличивается, становится плотной, край ее заостряется. Значительно увеличиваются размеры селезенки, у некоторых больных развивается синдром **гиперспленизма (панцитопения)**.

4. *Синдром портальной гипертензии.*

В развернутой стадии ПБЦ характерно развитие синдрома портальной гипертензии, в частности, определяются варикозно расширенные вены пищевода и желудка, возможны кровотечения из них. Однако асцит в этой стадии бывает нечасто, он более характерен для заключительной (терминальной) стадии болезни.

5. *Синдром мальабсорбции жирорастворимых витаминов.*

Нарушение секреции и экскреции желчи приводит к атрофии ворсинок тонкого кишечника и развитию синдрома **мальабсорбции** жирорастворимых витаминов D, A, K. Дефицит витамина D проявляется следующей симптоматикой:

- развивается **остеопороз**, для которого характерны боли в суставах (**«билиарный ревматизм»**), костях, ребрах, позвонках; патологические переломы; кифозы; обнаружение зон разрежения костной ткани на рентгенограммах костей (ребер, лопаток, таза, шейки ребра и др.). Подробно симптоматика и диагностика **остеопороза** изложена в соответствующей главе;
- разрушается твердая пластина зубов, расшатываются и выпадают зубы.

Уменьшение всасывания витамина A способствует трофическим нарушениям кожи, увеличению ее сухости, а также нарушениям зрения.

Нарушение всасывания витамина K способствует развитию геморрагического синдрома, что усугубляется также нарушением синтеза в печени протромбина и других **прокоагулянтов**.

6. *Системные проявления.* Для развернутой стадии ПБЦ закономерна также системность поражений различных внутренних органов:

- синдром **Шегрена** выявляется у 70-100% больных при наличии выраженного **холестаз**а. Проявления синдрома Шегрена могут оказаться слабовыраженными и нераспознанными, тем более, что в субъективной симптоматике болезни доминирует интенсивный кожный зуд. Клиника подробно описана в гл. «Синдром **Шегрена**»;

- эндокринные нарушения проявляются нарушением функции яичников у женщин (аменорея, дисменорея), нарушением функции яичек у мужчин (снижение *libido sexualis*, половая слабость, редукция вторичных половых признаков, атрофия яичек, уменьшение размеров полового члена); развитием гипопункции коры надпочечников; гипоталамуса; недостаточностью инкреторной функции поджелудочной железы в виде нарушенной толерантности к глюкозе или манифестного сахарного диабета;
- поражение легких в виде диффузного **пневмосклероза** (деформация легочного рисунка, **тяжистые**, петлистые, ячеистые тени на рентгенограммах легких) и фиброзирующего **альвеолита**. Клиника этих заболеваний описана в соответствующих главах;
- поражение почек характеризуется развитием гломерулонефрита, **тубулоинтерстициального** нефрита;
- нарушение функции системы пищеварения проявляется хроническим гастритом, дуоденитом, развитием дуоденостаза, гипотонией тонкой кишки. Нередко развивается хронический панкреатит со снижением секреторной функции поджелудочной железы и **стеаторея**;
- увеличение периферических лимфоузлов.

Системные проявления ПБЦ обусловлены перекрестными иммунными реакциями, развивающимися вследствие общности тканевых антигенов **внутрипеченочных** желчных протоков, слюнных желез, почек, других внутренних органов и эндокринных желез, а также в связи с наличием **васкулита** различных органов.

7. Сопутствующие заболевания.

ПБЦ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, миастенией, аутоиммунным тиреоидитом, СКВ, **фиброзирующим альвеолитом**, аутоиммунной **тромбоцитопенией**. Возможно сочетание со злокачественными новообразованиями (вероятно, в связи с развитием **иммунодефицитного** состояния) — раком молочной железы, желудка, шейки матки, мочевого пузыря, бронхов. У мужчин ПБЦ может сочетаться с лимфогранулематозом, раком толстой кишки, бронхов, предстательной железы.

Терминальная стадия

Клинические проявления в терминальной стадии (стадии декомпенсированной печеночной недостаточности и портальной гипертензии) те же, что и во II стадии, но значительно более выраженные и неуклонно прогрессирующие. Кроме того, характерны выраженные явления **декомпенсированной** портальной гипертензии (отеки, асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен

пищевода, желудка, геморроидальных вен), истощение больных, тяжело протекающий синдром **мальабсорбции**, поражение почек.

В терминальной стадии возможно уменьшение и даже исчезновение кожного зуда. Прогрессирует печеночная, **гепаторенальная** недостаточность, развивается тяжелая печеночная энцефалопатия, которая заканчивается печеночной комой.

Основными причинами смерти больных **ПБЦ** являются печеночная кома, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка.

Лабораторные данные

1. ОАК: признаки анемии, увеличение СОЭ, в активном периоде заболевания возможен лейкоцитоз, при развитии синдрома **гиперспленизма** — **панцитопения**.
2. ОАМ: **протеинурия**, **билирубинурия**, отсутствие уробилина. Анализ кала на **стеркобилин** слабо положительный или отрицательный, кал слабо окрашен или обесцвечен (ахолия).
3. БАК: характерен биохимический синдром **холестаза** — **гипербилирубинемия** (преимущественно за счет увеличения **конъюгированной** фракции билирубина); при полном прекращении оттока желчи гипербилирубинемия достигает 250-340 мкмоль/л, увеличение содержания в крови щелочной фосфатазы, **5-нуклеотидазы**, **γ-глутамилтранспептидазы**, желчных кислот (особенно **литохолевой**), меди, холестерина, **β-липопротеинов**, **фосфолипидов**, **неэстерифицированных** жирных кислот; уменьшение содержания в крови железа. Активность вышеуказанных ферментов холестаза повышается при **ПБЦ** уже на ранних стадиях. Повышается также активность **аминотрансфераз** в сыворотке крови, увеличивается содержание у- и р-глобулинов, снижается уровень альбуминов.
4. Иммунологический анализ крови: снижено общее количество **Т-лимфоцитов**, активированных Т-лимфоцитов, а также **Т-лимфоцитов-супрессоров**. Характерно повышение количества циркулирующих иммунных комплексов. Увеличено содержание в крови **IgM**, нередко также **IgA** и **IgG**.

Чрезвычайно характерно обнаружение **антимитохондриальных** антител (**АМА**), они выявляются уже на ранних стадиях заболевания. Титр АМА коррелирует со степенью активности, стадией и гистологическими проявлениями **ПБЦ**. С. Д. Подымова (1993) подчеркивает, что АМА могут обнаруживаться даже на доклинической стадии и не исчезают в течение всего периода заболевания. Наиболее характерно выявление антител против **митохондриального адениннуклеотидтранслокатора (ANT-антитела)** или **митохондриальной АТФ-азы-антигена M₂**. Диагностически значимым является титр 1:20 - 1:40. В ряде случаев возможно обнаружение в

сыворотке крови антител к тиреоглобулину, гладкой мускулатуре, ревматоидного фактора и др.

Инструментальные данные

1. УЗИ печени и **желчевыводящих** путей: увеличение печени, неизмененные крупные желчные протоки. Возможно обнаружение камней в желчевыводящих **путях** (у 20-30% больных).
2. УЗИ селезенки: **спленомегалия**.
3. ФЭГДС: в стадии сформировавшегося цирроза печени обнаруживаются варикозно расширенные вены пищевода и желудка.
4. Пункционная биопсия печени. В **прецирротической** стадии характерны деструктивные изменения **междольковых** желчных протоков более чем в половине портальных трактов; холестаз преимущественно на периферии дольки; **эпителиоидно-клеточные грануломы** (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984). В цирротической стадии находят расширение, инфильтрацию и фиброз портальных полей, **внутридольковые** септы, небольшие псевдодольки, уменьшение количества междольковых желчных протоков, холестаза, **орсеинположительные** включения в **гепатоцитах**. Характерно значительное увеличение содержания меди в ткани печени.
5. Радиоизотопная **гепатография** с бенгальской розовой, меченной ^{131}I , выявляет резкое нарушение экскреторной функции печени.
6. Инфузионная **холангиография** (выполняется при **гипербилирубинемии**, не превышающей норму в 3-4 раза): выявляет неизменные внепеченочные желчные ходы.

Диагностические критерии

(С. Д. Подымова, 1993)

1. Интенсивный кожный зуд, внепеченочные проявления (сухой синдром **Шегрена**, ревматоидный артрит и др.).
2. Повышение активности ферментов **холестаза** в сыворотке крови в 2-3 раза по сравнению с нормой.
3. Нормальные внепеченочные желчные ходы при ультразвуковом и рентгеновском контрастном исследовании.
4. Обнаружение **антимитохондриальных** антител в сыворотке крови в титре выше 1:40.
5. Повышение содержания **IgM** в сыворотке крови.
6. Характерные изменения в **пунктате** печени.

Диагноз ПБЦ ставят при наличии 4-го и 6-го критериев или 3-4 указанных признаков. Следует учитывать также отсутствие маркеров вирусов гепатита В, С, D.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала. Анализ мочи на билирубин, уробилин, анализ кала на **стеркобилин**.
2. БАК: определение содержания общего белка и белковых **фракций**, уровня **аминотрансфераз**, сулемовой и тимоловой проб; выявление биохимического **холестатического** синдрома (определение активности щелочной **фосфатазы**, **γ-глутамил-транспептидазы**, **5-нуклеотидазы**, содержания билирубина, холестерина, **липопротеинов**, **НЭЖК**, меди). Определение содержания мочевины, **креатинина**.
3. Иммунологическое исследование крови: определение содержания и активности **Т-лимфоцитов** и их субпопуляций, **В-лимфоцитов**, иммуноглобулинов, **антимитохондриальных** антител, ревматоидного фактора, антител к гладкой мускулатуре, тиреоглобулину, циркулирующих иммунных комплексов.
4. УЗИ печени, **желчевыводящих** путей, селезенки, почек.
5. Радиоизотопная **гепатография**.
6. **ФЭГДС**.
7. Лапароскопия с прицельной биопсией печени, при невозможности выполнения лапароскопии — пункционная биопсия печени под контролем УЗИ.
8. **Инфузионная холангиография** (при **гипербилирубинемии**, превышающей норму в 3-4 раза) при необходимости дифференциальной диагностики со вторичным **билиарным** циррозом.

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто первичный **билиарный** цирроз печени приходится дифференцировать со вторичным билиарным циррозом (см. далее), первичным **склерозирующим** холангитом, хроническим активным гепатитом с **холестатическим** синдромом, раком печени и желчевыводящих **путей**, **холестаза**м, обусловленным приемом лекарственных средств.

Дифференциальная диагностика первичного **билиарного** цирроза печени и активного гепатита с синдромом **холестаза** представлена в табл. 51.

Дифференциальный диагноз этих двух заболеваний бывает весьма затруднителен на ранних стадиях ПБЦ при отсутствии четкой гистологической картины, тем более, что ПБЦ длительное время протекает как хронический деструктивный холангит без явных признаков цирроза печени.

Табл. 51. Дифференциальная диагностика первичного билиарного цирроза печени и активного гепатита с холестатическим синдромом

Признаки	Первичный билиарный цирроз печени	Активный гепатит с холестатическим синдромом
Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови	Увеличено, преобладает повышение уровня IgM	Увеличено, преобладает повышение уровня IgA (незакономерно)
Определение в крови антимитохондриальных антител в высоком титре	Очень характерно	Не характерно
Определение в крови антител к гладкой мускулатуре	Мало характерно	Очень характерно при аутоиммунном гепатите
Высокий уровень в крови аланиновой аминотрансферазы	Наблюдается, однако не доминирует по сравнению с биохимическим синдромом холестаза	Очень характерен и четко доминирует по сравнению с биохимическим синдромом холестаза
Пункционная биопсия печени	Характерно преобладание поражения желчных протоков над изменениями паренхимы печени, деструкция междольковых и септальных протоков, развитие периферического холестаза	Характерно преобладание поражения паренхимы, наличие некрозов в печеночных дольках; явления холестаза и деструкции желчных протоков выражены менее значительно
Синдром портальной гипертензии	Характерен в развернутой стадии болезни	Не характерен

Нередко приходится дифференцировать ПБЦ с лекарственным холестатическим гепатитом. Для лекарственного холестатического гепатита в отличие от ПБЦ характерны:

- указание в анамнезе на прием лекарственных средств, вызывающих **холестаз** (стероидные анаболические средства, аминазин, оральные контрацептивы, **метилтестостерон, хлорпропамид, бутамид, сульфаниламиды** и др.);
- отсутствие в крови **антимитохондриальных** антител;
- в **биоптатах** печени менее выражена деструкция междольковых желчных ходов и клеточная инфильтрация портальных трактов;
- отмена лекарственных препаратов приводит к обратному развитию холестатического синдрома.

Нередко приходится дифференцировать ПБЦ с *механической (подпеченочной) желтухой*.

Критерии диагностики представлены в гл. «Желтуха». Основой диагностики в этих случаях является использование УЗИ (обнаружение камня, опухоли, **сдавления** извне общего печеночного протока, холедоха), ретроградной **холангиографии**, компьютерной

томографии, в диагностически неясных случаях применяют лапароскопию и даже **лапаротомию**.

ВТОРИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Вторичный **билиарный** цирроз печени — это цирроз, развивающийся вследствие длительного нарушения **оттока** желчи на уровне крупных **внутрипеченочных** желчных протоков.

Основные *этиологические факторы* вторичного **билиарного** цирроза печени:

- врожденные дефекты внепеченочных желчных путей (**атрезия**, гипоплазия) — наиболее частая причина вторичного билиарного цирроза печени у детей младшего возраста;
- холелитиаз;
- послеоперационные сужения желчных путей;
- доброкачественные опухоли;
- злокачественные опухоли редко бывают причиной вторичного билиарного цирроза печени, так как смерть больных наступает раньше, чем разовьется цирроз. Однако при раке головки поджелудочной железы, большого дуоденального соска, желчных ходов развитие вторичного билиарного цирроза возможно в связи с меньшими темпами роста этих опухолей;
- **сдавление** желчных протоков увеличенными лимфоузлами (при лимфогранулематозе, **лимфолейкозе** и др.);
- кисты общего желчного протока;
- восходящий гнойный холангит;
- первичный **склерозирующий** холангит.

К развитию вторичного билиарного цирроза печени приводят частичные, часто рецидивирующие затруднения оттока желчи. Полная **обтурация** желчных протоков либо ликвидируется оперативным путем, либо (если операция не произведена или невозможна) приводит к смерти до развития билиарного цирроза печени.

Основными *патогенетическими факторами* вторичного билиарного цирроза печени являются:

- инициальный **холестаз**;
- поступление компонентов желчи в **перидуктальные** пространства в связи с желчной **гипертензией** из-за механической обструкции **желчевыводящих** путей;
- **перилобулярный** фиброз.

Полная гистологическая картина цирроза печени развивается не всегда. Аутоиммунные механизмы участия в развитии вторичного билиарного цирроза печени не принимают.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика вторичного **билиарного** цирроза печени прежде всего определяется первичным патологическим процессом, приведшим к развитию билиарного цирроза. Однако существуют и общие клинические признаки.

1. Интенсивный *кожный зуд* — часто является первым клиническим проявлением.
2. Достаточно рано развивается интенсивная *желтуха*, постепенно еще более нарастающая. Она сопровождается проявлением темной мочи (за счет **билирубинемии**) и обесцвечиванием кала (ахолия).
3. У большинства больных появлению желтухи предшествует интенсивный *болевой синдром* (боли в области правого подреберья — наиболее закономерны при желчнокаменной болезни, злокачественных **опухолях**, причем при наличии камня боли приступообразные, при злокачественной опухоли — постоянного характера).
4. Довольно часто имеется инфекционный холангит, сопровождающийся *повышением температуры тела* до 39–40°C, ознобами и потливостью.
5. *Печень* увеличена, плотна, значительно болезненна при пальпации (при обострении желчнокаменной болезни, наличии инфекционного **холангита**).
6. *Селезенка* увеличена в ранние сроки заболевания при наличии инфекционного холангита, в остальных случаях **спленомегалия** отмечается на стадии сформировавшегося цирроза печени.
7. На поздних стадиях формируются классические признаки цирроза печени — проявления *печеночно-клеточной недостаточности* и *портальной гипертензии*. Согласно А. Ф. Блюгеру (1984), вторичный **билиарный** цирроз печени формируется у детей с врожденной **атрезией желчевыводящих** путей в сроки от 2 до 5 мес., у взрослых пациентов со злокачественной **обтурацией** желчевыводящих путей — 7–9 мес. (иногда через 3–4 мес.), при обструкции камнем — до 1–2 лет, при стриктурах общего желчного протока — 4–7 лет.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: анемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (особенно выражен при инфекционном **холангите**).
2. ОАМ: **протеинурия**, появление в моче билирубина, что обуславливает темный цвет мочи.
3. БАК: **гипербилирубинемия** (за счет **конъюгированной** фракции билирубина), снижение содержания альбумина, увеличение — α_2 - и γ -глобулинов, реже γ -глобулинов, повышение тимоловой

и снижение сулемовой пробы. Биохимический синдром **холестаза** — см. раздел «Первичный **билиарный** цирроз печени».

4. Иммунологический анализ крови: без существенных изменений. **Антимитохондриальные** антитела (**патогномичный** признак первичного **билиарного** цирроза печени) отсутствуют.
5. УЗИ печени и **желчевыводящих** путей: увеличение печени, наличие препятствия для оттока желчи в крупных желчевыводящих путях (печеночные протоки, общий печеночный проток, холедох) в виде камня, опухоли и др
6. Ретроградная **холангиография**: наличие препятствия для оттока желчи в желчевыводящих путях.
7. **Пункционная** биопсия печени (осуществляется прицельно во время лапароскопии): пролиферация холангиол, воспалительная инфильтрация портальных трактов. В отличие от первичного билиарного цирроза печени характерен центрлобулярный холестаз с накоплением желчи в цитоплазме **центрлобулярных гепатоцитов** и в просвете желчных капилляров, деструкция **междольковых** и мелких желчных протоков отсутствует. В инфильтрате портальных трактов преобладают **нейтрофильные** лейкоциты. Дольковое строение печени может оставаться нормальным, регенерация выражена мало, развивается **перидуктальный фиброз**.

Программа обследования

Программа обследования аналогична таковой при первичном **билиарном** циррозе печени.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ ГЕПАТОЗЫ

Наследственные пигментные гепатозы — поражения печени дистрофического характера, развивающиеся на почве генетически обусловленных **энзимопатий**, проявляющиеся нарушением **внутрипеченочного** обмена билирубина и хронической или перемежающейся желтухой.

К наследственным пигментным **гепатозам** относятся синдромы **Жильбера** и **Криглера-Найяра** (сопровождаются **неконъюгированной гипербилирубинемией**) и синдромы **Дабин-Джонсона** и **Ротора** (сопровождаются **конъюгированной гипербилирубинемией**).

Синдром Жильбера

Синдром Жильбера является наследственно обусловленным заболеванием и передается по **аутосомно-доминантному** типу. В основе патогенеза заболевания лежит недостаточность в **гепатоцитах** фермента **глюкуронилтрансферазы**, **конъюгирующей** билирубин с **глюкуроновой** кислотой. Это приводит к понижению захвата из крови и конъюгации билирубина и развитию **неконъюгированной гипербилирубинемии** и появлению желтухи.

Макроскопически печень при синдроме Жильбера не изменена. При гистологическом и гистохимическом исследованиях **биоптатов** обнаруживается отложение в **гепатоцитах** пигмента золотисто-коричневого цвета (сходного с липофусцином), ожирение, **гликогенез** ядер, активация клеток **Купфера**, белковая дистрофия **гепатоцитов**, фиброз портальных полей (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984). В ранние сроки указанные признаки заболевания могут не проявляться, но они закономерно появляются в более поздние сроки болезни.

Синдром Жильбера наблюдается у **1-5%** населения, в 10 раз чаще у мужчин, чем у женщин. Заболевание выявляется обычно в юношеском и молодом возрасте (наиболее часто в **11-30 лет**) и продолжается всю жизнь. У многих больных синдром Жильбера впервые выявляется после перенесенного острого вирусного гепатита (постгепатитная форма заболевания).

Клиническая картина

Общее состояние больных, как правило, удовлетворительное. Основные жалобы — появление желтухи, неинтенсивная боль и чувство тяжести в правом подреберье, **диспептические** явления (тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка), вздутие живота, нередко нарушение стула (запоры или **поносы**), **астено-вегетативные** проявления (подавленное настроение, утомляемость, плохой сон, головокружение). Указанные жалобы, а также появление желтухи провоцируются стрессовыми ситуациями (**эмоцио-**

нальный стресс, тяжелая физическая нагрузка), эпизодами инфекции в носоглотке или **желчевыводящих** путях.

Желтуха является основным симптомом заболевания и имеет следующие характерные особенности:

- бывает **интермиттирующей** (возникает периодически после воздействия провоцирующих факторов — психической травмы, физической нагрузки, погрешностей в диете, приема алкоголя, лекарственных средств и др.) или хронической;
- степень выраженности желтухи различная: у многих пациентов она проявляется только **иктеричностью** склер, у ряда больных возможно достаточно выраженное диффузное матово-желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек или только частичное окрашивание ладоней, стоп, подмышечных впадин;
- в отдельных случаях наблюдаются **ксантелазмы** век, пигментация лица, рассеянные пигментные пятна на коже;
- в некоторых случаях желтуха может отсутствовать, хотя уровень билирубина в крови повышен.

Увеличение печени наблюдается по данным С. Д. Подымова (1993) у 25% больных, при этом печень выступает из-под реберной дуги на **1-4 см**, консистенция ее обычная, пальпация безболезненная.

Увеличение селезенки может быть у 10% больных (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1994).

Лабораторные данные

1. **ОАК:** обычно без существенных изменений. С. Д. Подымова (1993) указывает, что у $\frac{1}{3}$ больных возможно увеличение гемоглобина свыше 160 г/л и числа эритроцитов, при этом наблюдается также уменьшение СОЭ.
2. **ОАМ:** без патологии, цвет мочи не изменен, пробы на билирубин и уробилин отрицательные. У некоторых больных в периоде обострения заболевания возможна умеренная **уробилинурия** и небольшое потемнение мочи.
3. **Функциональные пробы печени:** содержание билирубина в крови увеличено за счет неконъюгированной (непрямой) фракции. Уровень билирубина в крови обычно не превышает 85-100 мкмоль/л даже в периоды обострения. В некоторых случаях наряду с повышением содержания **неконъюгированного** билирубина наблюдается небольшое увеличение уровня **конъюгированного** (прямого) билирубина. Такая форма синдрома **Жильбера** называется альтернирующей и обусловлена не только снижением активности **глюкуронилтрансферазы**, но и нарушением экскреции билирубина. Содержание общего белка и белковых фракций, **амино-трансфераз** щелочной **фосфатазы**, холестерина, мочевины,

показатели тимоловой и сулемовой проб, как правило, нормальные. У некоторых больных в периоде обострения возможно небольшое проходящее увеличение активности **аминотрансфераз**, небольшая **гипоальбуминемия**. Однако следует отметить, что изменения функциональных проб печени наблюдаются обычно при длительном течении заболевания и развитии хронического **персистирующего** (портального) гепатита.

4. Продолжительность жизни **эритроцитов**, определяемая при использовании ^{51}Cr , нормальная.
5. Радиоизотопная **гепатография** с использованием бенгальской розовой, меченой ^{131}I , выявляет нарушение поглотительной и выделительной функций печени.

Течение синдрома **Жильбера** обычно волнообразное с периодами обострения и ремиссии. Во время обострения появляются или усиливаются желтуха, субъективные проявления заболевания и **неконъюгированная гипербилирубинемия**. Синдром Жильбера длится многие годы, приблизительно через 5 лет после начала заболевания может сформироваться хронический **персистирующий** (портальный) гепатит. У некоторых больных возможно присоединение воспалительного процесса в **желчевыводящих** путях.

Диагностические критерии

1. Хроническая или **интермиттирующая**, нерезко выраженная желтуха, проявляющаяся или усиливающаяся после психоэмоциональных стрессовых ситуаций, физический нагрузок, приема **алкоголя**, диетических погрешностей.
2. Изолированное или преимущественное повышение содержания в крови **неконъюгированного** (непрямого) билирубина.
3. Повышение уровня неконъюгированного билирубина в крови у родственников больного.
4. Нормальная продолжительность жизни эритроцитов при исследовании с ^{51}Cr , отсутствие признаков гемолитической анемии (в мазке периферической крови нет **микроцитов**, **микросфероцитов**; отрицательная реакция **Кумбса** — отсутствуют антитела к эритроцитам).
5. Положительные результаты пробы с голоданием — ограничение общего суточного **калоража** до 400 **ккал** приводит к подъему неконъюгированного билирубина в сыворотке крови в течение суток в 2 раза и более. При гемолитических анемиях и других заболеваниях печени кратковременное частичное голодание не приводит к увеличению **гипербилирубинемии**.
6. Нормализация уровня билирубина в крови под влиянием лечения фенobarбиталом (120-180 мг в сутки в течение 2-4 недель), который увеличивает активность **глюкуронилтрансферазы** в гепатоцитах.

7. В **биоптатах печени** снижена активность **глюкуронилтрансферазы**.

Дифференциальная диагностика синдрома **Жильбера** и наследственной гемолитической анемии (врожденной **микросфероцитарной анемии**) представлены в табл. 52.

Табл. 52. Дифференциальная диагностика синдрома Жильбера и наследственной гемолитической анемии

Признаки	Синдром Жильбера	Наследственная гемолитическая анемия
Время проявления первых клинических проявлений болезни	В возрасте 11-30 лет	В возрасте до 10 лет
Спленомегалия	Бывает редко и мало выражена	Постоянный характерный симптом
Анемия	Не характерна	Характерна
Микросфероцитоз и микроцитоз эритроцитов	Не характерен	Характерен
Продолжительность жизни эритроцитов	Нормальная	Значительно снижена
Осмотическая стойкость эритроцитов	Нормальная	Снижена
Камни в желчном пузыре	Обнаруживаются редко	Обнаруживаются очень часто
Характер пигмента, откладывающегося в гепатоцитах	Липофусцин	Гемосидерин
Результаты лечения фенобарбиталом	Содержание билирубина в крови нормализуется	Эффекта нет

Синдром Криглера-Найяра

В основе синдрома Криглера-Найяра (негемолитической ядерной желтухи) лежит полное отсутствие в гепатоцитах фермента **глюкуронилтрансферазы** и абсолютная неспособность печени **конъюгировать билирубин (микросомальная желтуха)**. В связи с этим в крови резко повышается содержание **неконъюгированного билирубина** и он оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, поражаются подкорковые узлы (ядерная желтуха). Обнаруживаются также значительные дистрофические изменения в миокарде, скелетных мышцах и других органах, как проявление токсического воздействия билирубина. При исследовании **биоптатов печени**, как правило, морфологических изменений не обнаруживается, иногда бывает небольшой жировой **гепатоз**, незначительный **перипортальный фиброз**.

Различают два типа синдрома **Криглера-Найяра**.

/ тип синдрома *Криглера-Найяра* **характеризуется** следующими особенностями:

- передается **поаутосомно-рецессивному** типу;
- интенсивная желтуха развивается в течение первых дней после рождения и продолжается всю жизнь;
- поражение ЦНС появляется уже в младенческом возрасте и проявляется тоническими или **клоническими** судорогами, **опистотонусом**, атетозом, нистагмом, мышечной гипертонией, отставанием в физическом и умственном развитии;
- имеется выраженная **гипербилирубинемия** (уровень **неконъюгированного** билирубина повышен в 10-50 раз по сравнению с нормой);
- в желчи обнаруживают лишь следы билирубина;
- **билирубинурия** отсутствует, количество **уробилиновых** тел в моче и кале невелико; возможна ахолия кала;
- фенobarбитал не уменьшает содержания в крови **неконъюгированного** билирубина;
- возможно небольшое повышение активности в крови ферментов, **стражающих** функцию печени (**аланиновой аминотрансферазы, фруктозо-1-фосфатальдолазы**);
- большинство больных погибает на первом году жизни.

// тип синдрома *Криглера-Найяра* имеет следующие характерные проявления:

- передается **поаутосомно-доминантному** типу;
- течение заболевания более доброкачественное;
- желтуха менее интенсивная;
- содержание **неконъюгированного** билирубина в сыворотке крови повышено по сравнению с нормой в 5-20 раз;
- неврологические нарушения редки и слабо выражены, могут отсутствовать совсем;
- желчь окрашена, в кале выявляется значительное количество **уробилиногена**;
- билирубинурия отсутствует;
- применение фенobarбитала приводит к уменьшению содержания билирубина в сыворотке крови.

Синдром Криглера-Найяра необходимо дифференцировать с *физиологической желтухой новорожденных*, которая обусловлена недостаточной зрелостью **конъюгационной** системы печени ко времени рождения ребенка. Эта желтуха имеет следующие характерные особенности, отличающие ее от синдрома Криглера-Найяра:

- желтуха появляется на **второй-третий** день жизни, достигает максимума к пятому дню и проходит без лечения в течение

7-10 дней у доношенных и 10-14 дней — у недоношенных детей;

- содержание **неконъюгированного** билирубина в сыворотке крови не превышает 170 мкмоль/л у рожденных в срок и 250 мкмоль/л у недоношенных детей;
- поражения центральной нервной системы не наблюдается.

Синдром Дабина-Джонсона

В основе синдрома Дабина-Джонсона (семейной хронической **идиопатической** желтухи с неидентифицированным пигментом в печеночных клетках) лежит врожденный дефект нарушения экскреторной функции **гепатоцитов** (**постмикросомальная** гепатоцеллюлярная желтуха). При этом нарушается экскреция билирубина из гепатоцитов, что приводит к **регургитации конъюгированного** билирубина в кровь (развивается **конъюгированная гипербилирубинемия**). Наряду с дефектом экскреции билирубина отмечается нарушение экскреции **бромсульфалеина**, бенгальской розовой, **холецистографических** средств. Экскреция желчных кислот не нарушается.

Характерным для синдрома Дабина-Джонсона является отложение **перибилиарно** в цитоплазме гепатоцитов значительного количества пигмента темно-коричневого цвета. Макроскопически печень имеет цвет от голубовато-зеленого до почти черного. Природа пигмента окончательно не установлена. А. Ф. Блюгер (1984) предполагает, что основой его является меланин.

Для синдрома Дабина-Джонсона характерны следующие проявления:

- заболевание передается **аутосомно-доминантным** путем;
- чаще болеют мужчины;
- первые клинические признаки заболевания обнаруживаются в период от рождения до 25 лет;
- основной признак заболевания — хроническая или **интермиттирующая желтуха**, нерезко выраженная;
- желтуха сопровождается утомляемостью, тошнотой, снижением аппетита, иногда болями в животе; редко — неинтенсивным кожным зудом;
- содержание в крови билирубина повышено до 20-50 мкмоль/л (редко до 80-90 мкмоль/л) за счет преимущественного увеличения **конъюгированной** (прямой) фракции;
- наблюдается **билирубинурия**; темный цвет мочи;
- печень у большинства больных не увеличена, изредка отмечается ее увеличение на 1-2 см;
- **бромсульфалеиновая** проба, а также радиоизотопная **гепатография** выявляют резкое нарушение экскреторной функции печени; другие функциональные пробы печени существенно не изменены;

- при рентгенологическом исследовании **желчевыводящих** путей характерно отсутствие контрастирования или позднее и слабое заполнение желчных путей и пузыря контрастным веществом;
- изменений показателей крови нет;
- синдром цитолиза **гепатоцитов** не характерен.

Течение синдрома Дабина-Джонсона хроническое, благоприятное. Обострения заболевания связаны с **интеркуррентными** инфекциями, физическим перенапряжением, психоэмоциональным стрессом, приемом алкоголя, анаболических стероидов, операциями. Нередко синдром Дабина-Джонсона осложняется развитием желчнокаменной болезни.

Синдром Ротора

Синдром Ротора (хроническая семейная негемолитическая желтуха с **конъюгированной гипербилирубинемией** и нормальной гистологией печени без неидентифицированного пигмента в **гепатоцитах**) имеет наследственную природу, передается **аутосомно-рецессивным** путем. Патогенез синдрома Ротора аналогичен патогенезу синдрома Дабина-Джонсона, но дефект экскреции билирубина выражен меньше.

Первые клинические признаки синдрома Ротора появляются в детском возрасте, болеют одинаково часто мальчики и девочки.

Основные клинические проявления заболевания следующие:

- нерезко выраженная хроническая желтуха;
- субъективные признаки (утомляемость, боли в правом подреберье, горечь во рту, снижение аппетита) неотчетливы;
- печень нормальных размеров, лишь у некоторых больных несколько увеличена;
- содержание билирубина в крови повышено преимущественно за счет конъюгированной фракции;
- наблюдается **билирубинурия**, периодически — повышенное выделение уробилина с мочой, потемнение мочи;
- общий анализ крови и функциональные пробы печени не изменены;
- **пероральная холецистография** дает нормальные результаты;
- после нагрузки **бромсульфалеином** наблюдается повышенная задержка красителя через 45 мин;
- в **биоптатах** печени нормальная гистологическая картина, накопления пигмента не выявляются.

Течение синдрома Ротора благоприятное, многолетнее, без существенных нарушений общего состояния. Периодически возможно обострение заболевания под влиянием тех же факторов, которые вызывают обострение синдрома Дабина-Джонсона. Возможно развитие желчнокаменной болезни.

Дифференциально-диагностические различия форм пигментных **гепатозов** представлены в табл. 53.

Табл. 53. Дифференциально-диагностические различия пигментных гепатозов

Признаки	Синдром Жильбера	Синдром Криглера-Найяра	Синдром Дабина-Джонсона	Синдром Ротора
Начало заболевания	В подростковом и молодом возрасте	В период новорожденности	В подростковом и молодом возрасте	Часто в детском возрасте
Патогенез	Нарушение захвата гепатоцитом билирубина и снижение его превращения в конъюгированный глюкуронид билирубина в связи со снижением активности глюкуронил-трансферазы	Полная или почти полная неспособность печени конъюгировать билирубин вследствие дефекта глюкуронил-трансферазы	Нарушение экскреторной функции печени, обратное поступление конъюгированного билирубина из гепатоцита в кровь	Нарушение экскреции билирубина гепатоцитами и поступление конъюгированного билирубина в кровь
Повышение билирубина в сыворотке крови	Преимущественно неконъюгированного	Только неконъюгированного	Преимущественно неконъюгированного или в равной степени конъюгированного и неконъюгированного	Преимущественно конъюгированного или в равной степени конъюгированного и неконъюгированного
Билирубинурия	—	—	+	+
Бромсульфаленовая проба	Норма	Норма	Позднее повторное повышение содержания конъюгированной краски в крови	Повышенная задержка краски в крови через 45 мин
Оральная холецистография	Нормальная	Нормальная	Отрицательная	Нормальная
Поражение нервной системы	Не характерно	Очень характерно	Не характерно	Не характерно
Гистологические данные биоптатов печени	Норма или жировая дистрофия, отложение пигмента липофусцина	Норма или жировая дистрофия, перипортальный фиброз	Наличие большого количества темнокоричневого пигмента	Норма

Программа обследования больных пигментным гепатозом

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. Определение содержания в моче билирубина, уробилина.
3. Определение **стеркобилина** в кале.

4. БАК: содержание билирубина и его фракций, холестерина, липопротеинов, триглицеридов, мочевины, креатинина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, печеночно специфических ферментов (фруктозо-1-фосфатальдолаза, орнитинкарбамоилтрансфераза, аргиназа).
5. УЗИ печени и желчевыводящих путей.
6. Радиоизотопная гепатография.
7. **Бромсульфалеиновая проба.** Бромсульфалеин — краска, которая выделяется печенью подобно билирубину. После внутривенного введения краска быстро захватывается из крови печенью и затем более медленно выделяется в желчь. Внутривенно вводят 5% стерильный раствор бромсульфалеина в количестве 5 мг/кг массы тела. Кровь для исследования берут из локтевой вены другой руки через 3 и 4.5 мин. Показатель концентрации бромсульфалеина через 3 мин принимают за 100%; по отношению к нему вычисляют процент красителя, оставшегося через 45 мин. В норме через 45 мин остается около 5% краски. При нарушении экскреторной функции печени процент оставшейся в крови краски значительно больше.
8. Пункционная биопсия печени с гистологическим и гистохимическим исследованием биоптата.
9. Анализ крови на серологические маркеры вирусов гепатита В, С, D.

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Алкогольное поражение печени (алкогольная болезнь печени) — различные нарушения структуры и функциональной способности печени, вызванные длительным систематическим употреблением алкогольных напитков.

Доля алкогольных поражений в общей структуре заболеваний печени в некоторых странах достигает 30-40% (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984).

Выраженность проявлений и частота алкогольных поражений печени зависит от количества и длительности принимаемого алкоголя. Существуют разные точки зрения о количественных границах зон безопасного и рискованного употребления алкоголя (табл. 54).

Табл. 54. Границы безопасного употребления алкоголя

Границы безопасного употребления алкоголя		Экспертная
мужчины	женщины	группа
38-60 г/сут	16-38 г/сут	Национальная академия
до 24 г/сут	до 16 г/сут	медицины Франции (1995)
		Департамент здравоохра-
		нения и образования Вели-
		кобритании (1991)
		Американский Совет по
		науке и здравоохранению
		(1995)
20-40 г/сут (140-280 г/нед)	до 20 г/сут (до 140 г/нед)	ВОЗ (Копенгаген, 1995)

В табл. 55 приведены токсические и малотоксические в отношении печени дозы алкоголя по А. И. Хазанову (1998). 10 г спирта эквивалентны 25 мл водки, 100 мл вина, 200 мл пива.

Табл. 55. Токсические и малотоксические в отношении печени дозы алкоголя (А. И. Хазанов, 1998)

Дозы	Количество спирта/водки	Временной отрезок
Относительно безопасные дозы	210 мл спирта (530 мл водки) или 30 мл спирта (76 мл водки)	Неделя Сутки
Опасные дозы	80-160 мл спирта (200-400 мл водки)	Сутки
Очень опасные дозы	Более 160 мл спирта (более 400 мл водки)	Сутки

Примечание: дозы указаны для мужчин, дозы для женщин составляют 2/3 от приведенных.

Метаболизм этанола в печени

Алкоголь легко всасывается из желудочнокишечного тракта. Только от 2 до 10% его выводится через легкие и выделяется почками, остальные 90-98% алкоголя **метаболизируется** преимущественно в печени. Окисление алкоголя в печени осуществляется в 2 этапа:

- окисление до **ацетальдегида** с высвобождением водорода;
- окисление ацетальдегида до уксусной кислоты, которая затем превращается в ацетилкоэнзим А.

Метаболизм этанола осуществляется в **гепатоцитах** тремя энзимными системами.

1. Система **алкогольдегидрогеназы** (АДГ). АДГ локализуется в **цитозоле** — жидкой части цитоплазмы **гепатоцитов**. С помощью этого фермента происходит окисление этанола до ацетальдегида. Для осуществления этой реакции необходимо наличие **никотинамидадениндинуклеотида** (NAD^+). При окислении этанола в **ацетальдегид** водород этанола переносится на NAD^+ , который восстанавливается до NADH , при этом меняется окислительно-восстановительный потенциал **гепатоцита**.
2. **Цитохром Р-450-зависимая микросомальная система** (МСОЭ). Энзимы этой системы расположены в микросомах гладкой **цитоплазматической** сети гепатоцитов. МСОЭ осуществляет метаболизм этанола до ацетальдегида, а также **детоксикацию** лекарственных препаратов. При злоупотреблении алкоголем происходит пролиферация гладкой цитоплазматической сети.
3. **Каталазная** система метаболизма этанола находится в пероксисомах цитоплазмы и митохондриях. С помощью фермента **оксидазы NADH** в присутствии **NADH** и кислорода генерируется перекись водорода, и далее с помощью комплекса перекись **водорода- H_2O_2 -каталаза** происходит окисление этанола до ацетальдегида. При злоупотреблении алкоголем наблюдается увеличение количества **пероксисом** в гепатоцитах.

Все вышеперечисленные системы вначале производят окисление этанола до ацетальдегида, который превращается в ацетилкоэнзим А с помощью **митохондриального** фермента **ацетальдегиддегидрогеназы**. Далее ацетилкоэнзим А включается в цикл Кребса и окисляется до CO_2 и H_2O . При невысокой концентрации алкоголя в крови метаболизм его осуществляется преимущественно системой алкогольдегидрогеназы, а при высокой — преимущественно МСОЭ и системой **каталазы**.

Патогенез алкогольного поражения печени

1. Гиперфункционирование системы алкогольдегидрогеназы приводит к увеличению соотношения $\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}^+}$, что в свою очередь обуславливает:

- увеличение продукции печенью **лактата** и **гиперлактатемия**;
 - увеличение синтеза печенью жирных кислот и снижение их **β -окисления** в митохондриях **гепатоцитов**; ожирение печени;
 - повышенную продукцию кетоновых тел, **кетонемия** и **кетонурия**;
 - гипоксию печени и увеличение ее потребности в кислороде, наиболее чувствительна к гипоксии центральная **перивенулярная** зона печеночной дольки;
 - торможение синтеза белка в печени.
2. Гиперфункционирование МСОЭ под влиянием больших количеств алкоголя сопровождается пролиферацией гладкого **эндоплазматического ретикулама**, увеличением размеров печени, нарастанием секреции **липопротеинов**, **гиперлипидемией**, ожирением печени.
3. Хроническое употребление этанола приводит к уменьшению способностей митохондрий окислять **ацетальдегид** (**Hasumura и соавт., 1975**), увеличивается дисбаланс между его образованием и деградацией. Ацетальдегид в 30 раз токсичнее самого этанола. Токсическое влияние **ацетальдегида** на печень заключается в следующем:
- стимуляция **перекисного** окисления **липидов** и образование свободных радикалов, повреждающих гепатоцит и его структуры;
 - связывание ацетальдегида с **цистеином** и **глутатионом** вызывает нарушение образования восстановленного **глутатиона**, а это в свою очередь способствует накоплению свободных радикалов; восстановленный **глутатион** в митохондриях играет важную роль в поддержании целостного функционирования **органеллы**;
 - функциональные нарушения ферментов, связанных с мембранами гепатоцитов, и непосредственное повреждение структуры мембраны;
 - угнетение печеночной секреции и усиление **внутрипеченочного холестаза** вследствие связывания ацетальдегида с **тубулином** печени (**Lieber, 1992**);
 - активация иммунных механизмов (ацетальдегид включается в состав иммунных комплексов, **принимающих** участие в формировании алкогольной болезни печени).
4. При значительном поступлении в организм этанола возникает **избыток ацетил-КоА**, который вступает в метаболические реакции с образованием избытка липидов. Кроме того, этанол непосредственно повышает **эстерификацию** свободных жирных кислот в **триглицериды** (нейтральный жир), что **способствует** ожирению печени и блокирует удаление липидов из печени в виде липопротеинов.

5. Этанол снижает синтез ДНК в **гепатоцитах** и обуславливает уменьшение синтеза альбумина и структурных белков в печени.
6. Под влиянием этанола в печени образуется алкогольный **гиалин**, воспринимаемый иммунной системой как чужеродный. В ответ на это развиваются аутоиммунные реакции, которые усугубляются **ацетальдегидом**. Установлена большая патогенетическая роль в развитии аутоиммунных реакций **провоспалительных цитокинов** (гиперпродукция фактора некроза опухоли клетками **Купфера**, а также **ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8**). Эти **цитокины** усиливают высвобождение из **лизосом протеолитических ферментов** и способствуют **прогрессированию** иммунных реакций.
7. Этанол стимулирует процессы **фиброзогенеза** в **печени**, способствуя в дальнейшем развитию цирроза печени.
8. Этанол оказывает на печень **некробиотическое** влияние через избыточное образование ацетальдегида и выраженные аутоиммунные реакции, индуцированные образованием алкогольного **гиалина**.

Механизм алкогольного поражения печени представлен на рис. 24.

Алкогольная болезнь печени имеет следующие формы:

- алкогольная адаптивная **гепатопатия (гепатомегалия)**;
- алкогольная жировая печень (жировой гепатоз);
- алкогольный фиброз печени;
- алкогольный гепатит;
- алкогольный цирроз печени;
- **гепатоцеллюлярная** карцинома.

А. Ф. Блюгер и И. Н. Новицкий (1984) рассматривают эти формы алкогольного поражения печени как последовательные стадии единого патологического процесса.

Алкогольная адаптивная гепатопатия

Алкогольная адаптивная гепатопатия (гепатомегалия) наблюдается у 20% больных хроническим алкоголизмом. Эта форма поражения печени характеризуется гиперплазией **эндоплазматического ретикулума** на фоне снижения активности **алкогольдегидрогеназы**, увеличением количества **пероксисом** и появлением гигантских **митохондрий**. Алкогольная гепатомегалия является компенсаторно-приспособительной реакцией печени на повышенный синтез ацетальдегида, образование большого количества **перекисных** соединений, нарушение синтеза белка и окисления жирных кислот.

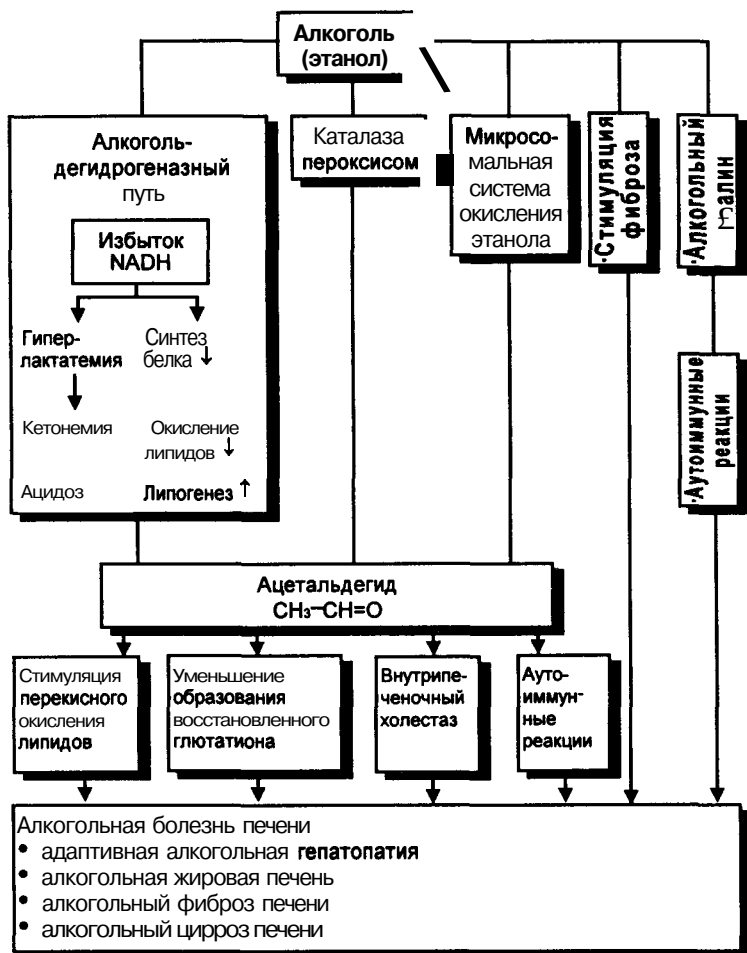


Рис. 24. Патогенез алкогольного поражения печени.

Характерными клиническими особенностями адаптивной алкогольной **гепатопатии** являются:

- отсутствие субъективных проявлений или наличие неинтенсивных болей в области печени;
- незначительное увеличение печени;
- значительное повышение активности **γ-глутамилтранспептидазы** в сыворотке крови при отсутствии изменений функциональных проб печени.

Алкогольный жировой гепатоз

Жировой гепатоз **встречается** у 60-75% больных хроническим алкоголизмом (Л. Г. Виноградова, 1991).

Механизм развития алкогольного жирового **гепатоза** заключается в следующем:

- метаболизм этанола идет с использованием больших количеств NAD, это же соединение необходимо и для конечного этапа окисления жирных кислот; вследствие дефицита NAD этот процесс нарушается, и происходит накопление жирных кислот в печени с трансформацией их в нейтральные жиры (**триглицериды**);
- этанол способствует выделению **катехоламинов**, которые вызывают мобилизацию жира из периферических жировых депо, увеличивают количество жирных кислот, поступающих в печень;
- этанол нарушает утилизацию свободных жирных кислот и **триглицеридов** мышечной тканию.

Характерные **клинико-лабораторные особенности** алкогольного жирового гепатоза:

- больные жалуются на чувство тяжести и **распирания**, боли в области правого подреберья и **эпигастрии**; непереносимость жирной пищи; общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность; вздутие живота; у 50% больных субъективные проявления отсутствуют;
- ведущий клинический признак — **гепатомегалия**; печень умеренно увеличена, консистенция ее плотно-эластичная или **тестоватая**, край закруглен; пальпация может быть умеренно болезненной;
- функциональные пробы печени мало изменены, приблизительно у 20-30% больных наблюдается умеренное повышение активности **аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ)** и щелочной **фосфатазы** в сыворотке крови, небольшое повышение содержания в крови билирубина и **γ-глутамилтранспептидазы**; возможно повышение в крови уровня триглицеридов, свободных жирных кислот, **липопротеинов**;
- УЗИ печени выявляет следующие характерные признаки: увеличение печени, равномерное повышение **эхогенности**, **нечеткость** контура печени, однородность структуры (структура более нежная, состоит из множества мелких одинаковых точек, как бы посыпана «манной крупой» (В. Н. Демидова, Г. П. Сидорова, 1987). Однако по мнению А. Ф. Блюгера (1984), возможно и выявление акустической неоднородности печени в связи с возможным наличием в ее ткани участков уплотнения различной величины и формы;
- радиоизотопная **гепатография** выявляет нарушение **секреторно-экскреторной** функции печени;

- **пункционная** биопсия печени имеет решающее значение в постановке диагноза жирового **гепатоза**. Диагноз является достоверным, когда не менее 50% **гепатоцитов** содержат жировые капли, которые оттесняют ядро и **органеллы гепатоцита** на периферию. Эти изменения наиболее выражены в **центроlobулярной** зоне;
- при воздержании от приема алкоголя жировой **гепатоз** претерпевает полное обратное развитие.

Особой и редкой формой жирового гепатоза при хроническом алкоголизме является синдром Циве (Zieve). Он характеризуется тем, что резко выраженная жировая дистрофия печени сопровождается **гипербилирубинемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гемолитической анемией**. Гемолиз эритроцитов обусловлен снижением содержания в сыворотке крови и эритроцитах витамина Е — мощного **антиоксидантного** фактора. Снижение **антиоксидантной** активности способствует резкому активированию **свободнорадикального** окисления **липидов** и гемолизу эритроцитов.

Клинически синдром Циве протекает как острый алкогольный гепатит с выраженной желтухой, болями в области печени, значительным повышением температуры **тела**, синдромом **холестаза**.

А. Ф. Блюгер и И. Н. Новицкий (1984) сообщают об особой форме алкогольного жирового гепатоза — *«массивном ожирении печени»*. Эта форма характеризуется выраженной гепатомегалией, яркой **печеночно-клеточной** недостаточностью, **холестазом**. Возможен даже летальный исход.

При постановке диагноза алкогольной жировой дистрофии печени следует помнить, что жирсвой гепатоз развивается также при ожирении, сахарном диабете, белковой недостаточности, лекарственных поражениях печени.

Алкогольный фиброз печени

Алкогольный фиброз печени развивается у 10% больных хроническим алкоголизмом. Основным патогенетическим фактором алкогольного фиброза печени является способность этанола стимулировать разрастание соединительной ткани. Характерным гистологическим признаком является повышенное разрастание фиброзной ткани вокруг центральных вен печеночных долек (**перивенулярный** фиброз). У многих больных развивается также **periцеллюлярный** фиброз — распространение соединительнотканых тяжей из центральной зоны печеночной дольки в виде сеточки в паренхиму по ходу **синусоидов** и печеночных балок.

Характерные **клинико-лабораторные** проявления алкогольного фиброза печени:

- субъективные симптомы — общая слабость, диспепсические явления (плохой аппетит, периодически тошнота, отрыжка,

чувство горечи во рту), боль в области правого подреберья — умеренная, но длительная;

- незначительная или умеренная **гепатомегалия**;
- показатели функциональных проб печени не изменены или меняются незначительно — повышена активность в сыворотке крови **аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы**;
- характерно повышение содержания в крови пролина и оксипролина — маркеров интенсивного **фиброзообразования**, а также повышение экскреции оксипролина с мочой.

Достоверный диагноз алкогольного фиброза печени можно поставить только с **помощью** гистологического исследования **биоптатов** печени. Особенно характерным является сочетание **центрлобулярного перивенулярного** фиброза с жировой дистрофией печени. В более поздней фазе появляется **перицеллюлярный** фиброз — распространение фиброза из **центрлобулярной** зоны в паренхиму по ходу **синусоидов и гепатоцитов**.

Алкогольный фиброз печени может рассматриваться как предстадия цирроза печени. При продолжающемся приеме алкоголя фиброз трансформируется в цирроз печени.

Острый алкогольный гепатит

Алкогольный гепатит выявляется приблизительно у 35% больных хроническим алкоголизмом. В клиническом плане предлагается выделять острый и хронический алкогольный гепатит.

Острый алкогольный гепатит (**ОАГ**) — острое дегенеративное и воспалительное поражение печени, обусловленное алкогольной интоксикацией, морфологически характеризующееся преимущественно **центродольковыми** некрозами, воспалительной реакцией с инфильтрацией портальных полей преимущественно **полинуклеарными** лейкоцитами и обнаружением в **гепатоцитах** алкогольного **гиалина** (телец **Мэллори**) (Л. Г. Виноградова, 1991).

Заболевание развивается преимущественно у мужчин, злоупотребляющих алкоголем не менее 5 лет. Однако при употреблении больших количеств алкоголя острый алкогольный гепатит может развиваться очень быстро (в течение нескольких дней алкогольного запоя, особенно если он неоднократно повторяется). К острому алкогольному гепатиту предрасполагает **недостаточное, нерациональное** питание, а также генетическая **отягощенность** в плане алкоголизма и алкогольного поражения печени.

Как правило, алкогольный гепатит начинается остро после предшествующего запоя, быстро появляются боли в области печени, желтуха, тошнота, рвота.

Различают следующие клинические варианты острого алкогольного гепатита: латентный, желтушный, **холестатический**, **фульминантный** и вариант с выраженной портальной **гипертензией**.

Латентный вариант

Латентный вариант **ОАГ** протекает бессимптомно. Однако у многих больных бывают жалобы на плохой аппетит, неинтенсивные боли в области печени, обнаруживается увеличение печени, умеренное повышение активности **аминотрансфераз** в сыворотке крови, возможно развитие анемии, лейкоцитоза. Для точной диагностики латентного варианта **ОАГ** необходимы **пункционная** биопсия печени и гистологический анализ **биоптата**.

Желтушный вариант

Желтушный вариант — самый частый вариант **ОАГ**. Он характеризуется следующей **клинико-лабораторной** симптоматикой:

- больные жалуются на резко выраженную общую слабость, полное отсутствие аппетита, довольно интенсивные боли в области правого подреберья постоянного характера, тошноту, рвоту, значительное снижение массы тела;
- появляется выраженная желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом;
- повышается температура тела, лихорадка продолжается не менее двух недель;
- у некоторых больных определяются **спленомегалия**, ладонная эритема, в отдельных случаях развивается асцит;
- при тяжелом течении заболевания возможно появление симптомов печеночной энцефалопатии (см. гл. «Печеночная энцефалопатия»);
- лабораторные данные: лейкоцитоз с увеличением количества **нейтрофильных** лейкоцитов и **палочкоядерным** сдвигом, увеличение **СОЭ**; **гипербилирубинемия** с преобладанием **конъюгированной фракции**, повышение активности в сыворотке крови аминотрансфераз (преимущественно аспарагиновой), щелочной **фосфатазы**, **γ-глутамилтранспептидазы**, снижение содержания альбуминов и повышение **γ-глобулинов**.

Желтушный вариант **ОАГ** необходимо дифференцировать с острым вирусным гепатитом. Дифференциально-диагностические признаки этих заболеваний представлены в табл. 56.

Табл. 56. Дифференциально-диагностические признаки острого алкогольного и острого вирусного гепатитов
(по А. С. Мухину, 1980, с изменениями)

Признаки	Острый алкогольный гепатит	Острый вирусный гепатит
Анамнез	Злоупотребление алкоголем, прием большого количества спиртных напитков непосредственно перед развитием заболевания	Перенесенные хирургические манипуляции, инъекции , гемотрансфузии , общение с больными вирусным гепатитом

Признаки	Острый алкогольный гепатит	Острый вирусный гепатит
Преджелтушный период	Отсутствует или очень короткий (1-2 дня)	Более 2 недель
Консистенция печени	Плотная	Мягкая
Отеки, асцит	Нередко	Крайне редко
Фиброзирующий панкреатит	До 30%	Отсутствует
Лимфаденопатия	Отсутствует	Часто
Спленомегалия	Редко (при портальной гипертензии)	Часто
Нефропатия	Часто	Редко
Полинейропатия	Часто	Редко
Миопатия	Часто	Очень редко
Кардиомиопатия	В ряде случаев	Отсутствует
Артериальное давление	Тенденция к гипертензии	Тенденция к гипотензии
Энцефалопатия	Эпилепсия, «белая горячка», корсаковский психоз, демен- ция, геморрагический пахиме- нингоэнцефалит	Различной степени тяже- сти печеночная энцефа- лопатия при тяжелом течении
Скорость обратного развития	Быстрое исчезновение клини- ческой симптоматики при аб- стиненции и прогрессирование при продолжении приема ал- коголя	Циклическое течение
Лейкоциты периферической крови	Нейтрофильный лейкоцитоз	Лейкопения
Количество эритроцитов в периферической крови	Снижено, часто макроцитоз	Нормальное, макроцитоз очень редко
СОЭ	Увеличена	Не изменена
Белковые фракции сыворотки крови	Не изменены или мало изме- нены	Диспротеинемия
Осадочные пробы	Не изменены	Как правило изменены
Содержание холестерина в крови	Часто повышено	Нормальное или понижено
Активность аминотранс- фераз крови	Нередко повышена (билируби- но-трансаминазная диссоциа- ция)	Значительно повышена
Маркеры вирусных гепатитов в крови	Не определяются или опреде- ляются при сочетании ОАГ и вирусной инфекции	Определяются
Лапароскопия	Печень бледно-коричневая, пестрая, консистенция плотная, имеются рубцовые западения Морфологические данные	Красная печень, консистенция мягкая
Жировая дистрофия гепатоцитов	Часто	Редко
Алкогольный гиалин	Часто, с реакцией нейтро- фильных лейкоцитов	Редко, без нейтрофильной реакции

Признаки	Острый алкогольный гепатит	Острый вирусный гепатит
Состав воспалительного инфильтрата	Преобладание полинуклеаров	Преобладание лимфоидных элементов
Тяжи рубцовой ткани	Имеются (на местах бывших некрозов)	Отсутствуют
Гиперплазия клеток Купфера	Слабо выражена	Значительно выражена

Холестатический вариант

Этот вариант **ОАГ** характеризуется появлением клинических и лабораторных признаков **внутрипеченочного** холестаза:

- интенсивный кожный зуд;
- желтуха;
- темная моча;
- светлый кал (ахолия);
- в крови значительно повышено содержание билирубина преимущественно за счет **конъюгированной** фракции, холестерина, **триглицеридов**, щелочной фосфатазы, **γ-глутамилтранспептидазы**; наряду с этим повышение активности аминотрансфераз невелико.

Фульминантный вариант

Фульминантный вариант **ОАГ** характеризуется тяжелым, быстрым, прогрессирующим течением. Больных беспокоит резко выраженная общая слабость, полное отсутствие аппетита, интенсивные боли в области печени и **эпигастрия**, высокая температура тела, быстро нарастает желтуха, развивается асцит, печеночная энцефалопатия, почечная недостаточность, возможны геморрагические явления. Лабораторные данные отражают выраженный синдром цитолиза **гепатоцитов** (повышение в сыворотке крови активности аминотрансфераз, **фруктозо-1-фосфатальдолазы**, **орнитинкарбоамилтрансферазы**), **гепатоцеллюлярной** недостаточности (снижение содержания в крови альбумина, удлинение **протромбинового времени**), воспаления (значительное увеличение **СОЭ**, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево).

Фульминантный вариант **ОАГ** может закончиться летальным исходом в течение 2-3 недель от начала. Смерть наступает от печеночной или печеночно-почечной недостаточности.

Гистологические проявления

Для острого алкогольного гепатита характерны следующие гистологические проявления:

- **перивенулярное центролобулярное** поражение гепатоцитов (баллонная дистрофия гепатоцитов в виде их набухания с увеличением размеров, просветлением цитоплазмы и **кариопикно-**

зом; некроз **гепатоцитов** преимущественно в центре печеночных долек);

- наличие в **гепатоцитах** алкогольного **гиалина** (телец **Мэллори**). Предполагается, что он синтезируется гранулярной **эндоплазматической** сетью, обнаруживается **центролобулярно** с помощью специальной трехцветной окраски по Мэллори. Алкогольный **гиалин** отражает тяжесть поражения печени и обладает антигенными свойствами, включает иммунные механизмы дальнейшего **прогрессирования** алкогольной болезни печени; по мере затихания алкогольного гепатита алкогольный гиалин определяется реже;
- воспалительная инфильтрация **сегментоядерными** лейкоцитами и в меньшей мере лимфоцитами печеночных долек (в очагах некроза и вокруг гепатоцитов, содержащих включения алкогольного гиалина) и портальных трактов;
- **перицеллюлярный** фиброз — развитие фиброзной ткани по ходу **синусоидов** и вокруг гепатоцитов.

Лабораторные данные

- ОАК: лейкоцитоз ($10-30 \times 10^9/\text{л}$) с увеличением количества **нейтрофилов**, **палочкоядерным** сдвигом, увеличение СОЭ; у некоторых больных выявляется анемия;
- БАК: повышение содержания билирубина в крови до $150-300 \text{ мкмоль/л}$ с преобладанием **конъюгированной** фракции; увеличение активности **аминотрансфераз** с преобладанием **аспарагиновой**, **γ -глутамилтранспептидазы**; **гипоальбуминемия**; **гипопротромбинемия**.

Прогноз

Прогноз при **ОАГ** зависит от тяжести его течения, а также от строгости воздержания от алкоголя. Тяжелые формы **ОАГ** могут привести к смерти (летальный исход наблюдается в 10-30% случаев). Рецидивы **ОАГ** на фоне ранее сформировавшегося цирроза печени ведут к неуклонному его **прогрессированию**, декомпенсации и развитию тяжелых осложнений (тяжелой портальной гипертензии, желудочнокишечных кровотечений, печеночно-почечной недостаточности).

С. Д. Подымова (1993) указывает, что для **ОАГ** характерна большая частота перехода его в цирроз печени (у 38% больных в течение 5 лет), полное выздоровление при **ОАГ** наблюдается только у 10% больных при условии полного прекращения приема алкоголя, но, к сожалению, у некоторых больных абстиненция не предотвращает развитие цирроза печени. Вероятно, в этой ситуации включаются механизмы **самопрогрессирования** цирроза печени.

Хронический алкогольный гепатит

Существуют **различные** точки зрения в отношении терминологии этого вида алкогольного поражения печени. Л. Г. Виноградова (1990) приводит следующее определение: «хронический алкогольный гепатит» — термин, которым обозначаются рецидивы острого алкогольного гепатита, возникающие на фоне неполностью завершившейся предшествующей атаки **ОАГ** и приводящие к своеобразному поражению печени с чертами хронического гепатита.

С. Д. Подымова (1993) подчеркивает, что при гистологическом исследовании можно выделить две формы хронического алкогольного гепатита: хронический **персистирующий** и хронический активный. Морфологически *хронический персистирующий алкогольный гепатит* сочетает характерные черты алкогольного гепатита с умеренным **перипортальным** и субсинусоидальным фиброзом в третьей зоне ацинарной печеночной дольки, расширением портальных протоков, портальным фиброзом, небольшой портальной инфильтрацией. В клинической картине отмечаются снижение аппетита, неинтенсивные боли в области печени, отрыжка, общая слабость, небольшое увеличение печени, нерезкое повышение активности в сыворотке крови **γ -глутамилтранспептидазы**.

Хронический алкогольный активный гепатит гистологически сочетает признаки алкогольного гепатита с активным фиброзом и **гиалиновым** некрозом в печеночных дольках, возможны **мостовидные** и **мультилобулярные** некрозы при высокой активности патологического процесса. Клинические проявления характеризуются выраженной слабостью, отсутствием аппетита, болями в области печени, желтухой, увеличенной, плотной и болезненной печенью, значительными изменениями функциональных проб печени, в частности, высокой активностью в сыворотке крови **γ -глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз**, повышением содержания в крови иммуноглобулина А.

Хронический алкогольный гепатит может прогрессировать в цирроз печени даже в условиях воздержания от алкоголя в связи с присоединением аутоиммунных механизмов — **сенсibilизации Т-лимфоцитов** к алкогольному гиалину.

Алкогольный цирроз печени

Хроническая алкогольная интоксикация является причиной 50% всех циррозов печени. Заболевание развивается у 10-30% больных циррозом печени через 10-20 лет после начала злоупотребления алкоголем. Клиническая картина алкогольного цирроза печени в целом соответствует описанной в гл. «*Цирроз печени*». Однако все же алкогольный цирроз печени характеризуется следующими отличительными особенностями:

- на ранних стадиях алкогольный цирроз печени, как правило, **микронодулярный**, гистологическое исследование **биоптатов** печени часто выявляет жировой **гепатоз** и признаки **ОАГ** (некрозы **гепатоцитов**, алкогольный **гиалин**, **нейтрофильная инфильтрация**);
- в более поздних стадиях развиваются **макронодулярный** и смешанный варианты цирроза печени, уменьшаются явления жирового **гепатоза**;
- симптомы **портальной гипертензии** преобладают в клинической картине по сравнению с симптоматикой **печеночно-клеточной недостаточности**;
- в основе обострения цирроза печени, как правило, лежат эпизоды острого алкогольного гепатита, возобновляющиеся при продолжающемся злоупотреблении алкоголем. Клиника и лабораторная характеристика **ОАГ** описаны выше;
- чрезвычайно характерно улучшение общего состояния и **клинико-лабораторная** ремиссия после прекращения приема алкоголя;
- значительно раньше, чем при вирусных циррозах печени появляются выраженные признаки белковой и витаминной недостаточности;
- имеются системные проявления хронической алкогольной интоксикации (периферическая **полинейропатия**; мышечные атрофии; поражения сердечно-сосудистой системы с гипердинамическим синдромом — тахикардией, одышкой; хронический панкреатит; гиперемия лица с расширением кожных капилляров, особенно в области носа и др.).

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома формируется у 5-15% больных алкогольным циррозом печени. Роль алкоголя в канцерогенезе выяснена еще недостаточно. Установлена повышенная заболеваемость раком полости рта (кроме губ), глотки, гортани, пищевода у страдающих хроническим алкоголизмом. Общая смертность от рака всех локализаций у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, на 25% выше средней в популяции. В эксперименте установлено, что главный метаболит этанола **ацетальдегид** в культуре человеческих клеток вызывает повреждение хромосом. В ряде алкогольных напитков могут присутствовать также канцерогены. В спиртных напитках обнаружены следы **нитрозаминов**, **пропанола**, **метилбутанола**, полициклических углеводородов. Этанол является хорошим растворителем и способствует проникновению канцерогенов в ткани. Кроме того, этанол активизирует **микросомальные** ферменты и может способствовать биотрансформации проканцерогенов в **облигатные** канцерогены, мутагены и **тератогены**.

Основные *клинические и лабораторно-инструментальные проявления рака печени* следующие:

- прогрессирующая слабость, истощение, чувство тяжести в области печени, умеренная (на ранних стадиях) или интенсивная (в поздней фазе) постоянная боль в области правого подреберья и **эпигастрии, анорексия**;
- быстрое прогрессирующее увеличение печени; **гепатомегалия** очень выражена, консистенция печени плотная, деревянистая;
- пальпируемая на поверхности печени плотная опухоль; прощупывание опухоли не всегда говорит об **иноперабельности**;
- желтуха, асцит, расширение поверхностных вен живота — поздние симптомы первичного рака печени;
- длительное повышение температуры тела, достигающей высоких цифр и не снижающейся под влиянием антибиотиков (лихорадочная форма рака печени);
- **паранеопластические** феномены при раке печени (наблюдаются у 10-15% больных):
 - развитие **эритроцитоза** в связи с присутствием в опухоли **эритропоэтина**;
 - эпизоды гипогликемии (возможна даже гипогликемическая кома) в связи с продукцией опухолью инсулиноподобного фактора, уменьшением количества гликогена в печени и, соответственно, образования глюкозы;
 - **гиперкальциемия** в связи с секрецией опухолью субстанции, подобной **паратормону**;
 - рецидивирующие тромбофлебиты верхних и нижних конечностей;
- лабораторные данные:
 - ОАК — анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ;
 - БАК — характерно прогрессирующее нарастание активности в крови **γ -глутамилтранспептидазы**, общей ЛДГ, II-III фракций щелочной **фосфатазы**;
 - определение в крови **α -фетопротеина** в концентрации выше 1000 нг/мл. **α -Фетопротеин — гликопротеин**, который синтезируется у эмбрионов и обнаруживается в небольшом количестве в крови плода в конце первого триместра беременности. После рождения уровень его в крови резко падает. Следует учитывать, что значительные количества **α -фетопротеина** могут **секретироваться** не только **гепатокарциномой**, но и другими опухолями — при раке желудка, кишечника, яичников и др.;
- инструментальные данные:
 - радиоизотопное сканирование печени с **^{99m}T** или **^{98}Au** выявляет дефект накопления изотопа различной величины, соответствующий опухоли (опухоли меньше 2 см в диаметре не выявляются);
 - УЗИ печени обнаруживает опухоль в 80-90% случаев;

- лапароскопия выявляет опухоль печени с неровной поверхностью, плотной консистенцией, беловато-серого или желтовато-коричневого цвета; при многоузловой форме рака печени — множество узлов различной величины и значительной плотности; во время лапароскопии производится прицельная биопсия печени;
- компьютерная томография также в ряде случаев помогает выявить первичный рак печени;
- селективная **целиакография** является высокоинформативным методом исследования и применяется при **безрезультативности** вышеперечисленных методов исследования. Целиакография выявляет в проекции опухоли зоны с резко измененным сосудистым рисунком.

Общие принципы доказательства алкогольной этиологии поражения печени

1. Анализ данных анамнеза в отношении количества, вида и длительности употребления алкогольных напитков. Следует учесть, что пациенты эти данные часто скрывают.
2. Выявление при осмотре маркеров (стигм) хронического алкоголизма:
 - характерный внешний облик: «помятый вид» («внешность **банкноты**»); одутловатое багрово-синюшное лицо с сетью расширенных кожных капилляров в области крыльев носа («красный нос алкоголика»), щек, ушных раковин; отечность век; венозное полнокровие глазных яблок; выраженная потливость; следы перенесенных ранее травм и переломов костей, ожогов, отморожений;
 - тремор пальцев рук, век, языка;
 - дефицит массы тела; нередко бывает ожирение;
 - изменения поведения и эмоционального статуса (эйфория, развязность, фамильярность, нередко психическая депрессия, эмоциональная неустойчивость, бессонница);
 - контрактура **Дюпюитрена**, гипертрофия околоушных желез;
 - мышечные атрофии;
 - выраженные признаки **гипогонадизма** у мужчин (атрофия яичек, женский тип оволосения, малая выраженность вторичных половых признаков, гинекомастия).
3. Выявление сопутствующих заболеваний внутренних органов и нервной системы — спутников хронического алкоголизма: острого эрозивного, хронического эрозивного и хронического **атрофического** гастрита, **пептической** язвы; хронического панкреатита (часто **кальцифицирующего**); синдрома **мальабсорбции**; **кардиопатии**; **полинейропатии**; энцефалопатии.
4. Характерные лабораторные данные:

- ОАК — анемия **нормо-**, гипо- или **гиперхромная**, лейкопения, **тромбоцитопения**;
 - БАК: нарастание активности **аминотрансфераз** (для алкогольных поражений печени характерно более значительное повышение аспарагиновой **аминотрансферазы**), **γ-глутамил-транспептидазы** (даже в отсутствие повышения уровня аминотрансфераз), щелочной фосфатазы; **гиперурикемия**; **гиперлипидемия**;
 - иммунологический анализ крови: повышение содержания иммуноглобулина А.
5. Характерные гистологические данные при исследовании биоптатов печени:
- обнаружение в **гепатоцитах** алкогольного **гиалина** (телец Мэллори);
 - жировая дистрофия;
 - **перивенулярное** поражение **гепатоцитов**;
 - **перицеллюлярный** фиброз.

Табл. 57. Клинические и лабораторные признаки для диагностики хронической алкогольной интоксикации

Клинические признаки и лабораторные тесты	Коэффициент
Ожирение	0.1
Дефицит массы тела	0.4
Транзиторная артериальная гипертензия	0.3
Тремор	1.8
Полинейропатия	1.8
Мышечная атрофия	1.1
Гиперемия лица с сетью расширенных кожных капилляров	4.7
Гипергидроз	0.3
Увеличение околоушных желез	2.6
Обложенный язык	3.8
Татуировка	1 1
Контрактура Дюпюитрена	0.9
Венозное полнокровие конъюнктивы	1.1
Увеличение печени	1.9
Телеангиэктазии	0.6
Пальмарная эритема	0.7
Гинекомастия	0.5
Содержание в крови γ-глутамилтранспептидазы (ЕД/л)	0.016
Содержание в крови аспарагиновой аминотрансферазы (ЕД/л)	0.006
Содержание в крови щелочной фосфатазы (ЕД/л)	0.01
Средний корпускулярный объем эритроцитов (мкм ³)	0.06
Константа	12.4

6. Количественная оценка клинических и лабораторных данных по О. Б. Жаркову и В. С. Моисееву (1980). В табл. 57 приведены клинические признаки, лабораторные **тесты** и соответствующие коэффициенты.

Таблица составлена О. Б. Жарковым и В. С. Моисеевым на основании **дискриминантного** анализа, который позволил отобрать наиболее характерные для хронического алкоголизма клинические и лабораторные признаки. Каждый клинический признак имеет свой коэффициент. Для того, чтобы решить, злоупотребляет ли пациент алкоголем, необходимо суммировать коэффициенты обнаруженных у него клинических и лабораторных признаков, но предварительно следует умножить полученные результаты лабораторных данных на соответствующий **коэффициент**. Если итоговая сумма окажется **больше** константы 12,4, то пациент считается злоупотребляющим алкоголем, если меньше 12,4 — незлоупотребляющим.

Пример вычисления суммы баллов.

У **пациента** Б. выявлены гиперемия лица (коэффициент 4,7); контрактура **Дюпюитрена** (коэффициент 0,9); активность **γ -глутамилтранспептидазы** в сыворотке крови 30 **ЕД/л** (коэффициент $0,016 \times 30$), аспарагиновой аминотрансферазы **SO ЕД/л** (коэффициент $0,006 \times 50$), щелочной **фосфатазы** 25 **ЕД/л** (коэффициент $0,01 \times 25$), средний корпускулярный объем эритроцитов 100 **мкм³** (коэффициент $0,06 \times 100$). Итоговая сумма баллов

$$4,7 + 0,9 + 0,016 \times 30 + 0,006 \times 50 + 0,01 \times 25 + 0,06 \times 100 = 12,63$$

т.е. больше 12,4

Следовательно, пациент может считаться злоупотребляющим алкоголем.

Программа обследования

1. Тщательный анализ анамнестических данных в отношении злоупотребления алкоголем.
2. Выявление маркеров хронического алкоголизма при внешнем осмотре больного.
3. Общий анализ крови и мочи, **копроцитограмма**.
4. БАК: определение содержания билирубина, холестерина, **триглицеридов, липопротеинов, аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, α -амилазы, мочевины, глюкозы, креатинина**.
5. Иммунологический анализ крови: определение содержания и функциональной активности В- и **Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов**.
6. УЗИ печени, поджелудочной железы, почек, желчного пузыря.
7. **Эхокардиография**.
8. ЭКГ.
9. ФЭГДС.
10. Электроэнцефалография.
11. Радиоизотопная гепатография.
12. **Пункционная биопсия печени**.
13. Консультация невропатолога, психиатра, нарколога.

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Неалкогольный **стеатогепатит** — поражение печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, характеризующееся сочетанием жировой дистрофии и гепатита (**лобулярного** или **портального**).

Распространенность неалкогольного **стеатогепатита** (НАСГ) точно не известна. По данным **Propst** и **соавт.** (1995), среди больных, которым проводилась биопсия печени, она составляет 7-9%. В настоящее время НАСГ предлагается рассматривать как самостоятельное заболевание (Sheth, Gordon, **Chorpa**, 1997).

Этиология и патогенез

Этиология НАСГ окончательно не установлена. Известны лишь факторы, с которыми чаще всего сочетается НАСГ (Sheth и **соавт.**, 1997):

1. Метаболические **факторы**: ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, быстрое снижение массы тела, острое голодание, полностью парентеральное питание.
2. Хирургические вмешательства: наложение **суюноилеального** анастомоза, **гастропластика** по поводу патологического ожирения, наложение **билиарнопанкреатической стомы**, обширная резекция тощей кишки.
3. Лекарственные препараты: **амиодарон**, **пергексила** малеат, **глюкокортикостероиды**, синтетические эстрогены, **тамоксифен**.
4. Другие факторы: **дивертикулез** тощей кишки с чрезмерным размножением бактерий, региональная **липодистрофия**, **бета-липопротеинемия**, болезнь Вебера-Крисчена.

Патогенез НАСГ неясен. Предполагается, что основными механизмами развития НАСГ являются накопление в печени свободных жирных кислот, **триглицеридов**, активация ПОЛ в печени, что приводит к накоплению токсичных промежуточных продуктов, которые стимулируют развитие воспаления в **печени**. накопление жира в печени приводит также к стимуляции **фиброзообразования** в печени (**Lombardi**, 1966).

Клиническая картина лабораторные данные

Заболевание чаще всего встречается у женщин преимущественно в возрасте 40-60 лет. У 70-100% больных наблюдается ожирение, у 35-75% больных — сахарный диабет. Субъективная симптоматика при НАСГ обусловлена преимущественно заболеваниями, с которыми он сочетается. Наряду с этим могут быть ощущения дискомфорта в брюшной полости, боли в области правого подреберья, слабость, недомогание. У большинства больных специфичные жалобы отсутствуют. Наиболее характерным объективным признаком заболевания является увеличение печени.

Биохимическое исследование крови выявляет повышение активности **АЛАТ** и **АсАТ** в 2-3 раза.

УЗИ печени выявляет **гиперэхогенность** («яркость») ткани печени вследствие диффузной жировой инфильтрации.

Гистологическая картина

Характерными признаками НАСГ в **биоптатах** печени являются умеренная или выраженная жировая дистрофия (чаще крупнокапельная) диффузная или локализованная преимущественно в центральных зонах долек; клеточная воспалительная инфильтрация (**нейтрофильная**, лимфоцитарная, смешанная), обычно в центре долек, однако возможно распространение воспаления на портальную и **перипортальную** зоны; возможно обнаружение гиалиновых телец **Маллори**, но обычно их немного, они имеют меньший размер и хуже заметны, чем при алкогольном гепатите. При тяжелом течении заболевания в дальнейшем возможно формирование фиброза или цирроза печени.

В целом, у большинства больных НАСГ протекает доброкачественно и даже бессимптомно. Снижение массы тела может привести к обратному развитию НАСГ.

Диагностические критерии

(Powell и соавт., 1990).

1. Умеренная или выраженная крупнокапельная жировая дистрофия и воспаление (лобулярное или портальное) при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори, признаков фиброза или цирроза (по данным исследования **биоптатов** печени).
2. Отсутствие злоупотребления алкоголем (потребление < 40 г этанола в неделю). Отрицательные результаты нескольких рандомизированных анализов крови на определение алкоголя в крови и наличия в сыворотке крови маркера употребления алкоголя — **трансферрина**, не содержащего **сиаловых** кислот.
3. Отсутствие признаков инфицирования вирусом гепатита В и С.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. БАК: определение содержания глюкозы, **аминотрансфераз**, **холестерина**, **триглицеридов**, общего белка и белковых фракций, **γ-глутамилтранспептидазы**, трансферрина, не содержащего сиаловых кислот.
3. Анализ крови на маркеры вирусов гепатита В, С.
4. УЗИ печени.
5. Биопсия печени.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

Печеночная энцефалопатия — **симптомокомплекс** нарушений деятельности центральной нервной системы, возникающий при печеночной недостаточности (П. Я. Григорьев, 1990).

Печеночная кома — наиболее тяжелая стадия печеночной энцефалопатии, выражающаяся в потере сознания, отсутствии ответа на все раздражители (С. Д. Подымова, 1997).

Этиология

1. Острые заболевания и поражения печени.
 - 1.1. **Острые** вирусные гепатиты А, В, С, D, E, G.
 - 1.2. **Острые** вирусные гепатиты, вызываемые вирусами герпеса, инфекционного **моновуклеоза**, **Коксаки**, кори, **цитомегаловирусом**.
 - 1.3. **Желтушный лептоспироз** (болезнь **Васильева-Вейля**).
 - 1.4. **Поражение** печени при **риккетсиозах**, **микоплазменной**, **грибковой** инфекциях (при тяжелом течении с генерализованным поражением всех органов).
 - 1.5. **Септицемия** при абсцессах печени и гнойном **холангите**.
 - 1.6. **Синдром Рея** — поражение печени с развитием печеночной недостаточности у детей в возрасте от 6 недель до 16 лет через 3-7 дней после вирусной инфекции верхних дыхательных путей.
 - 1.7. **Алкогольная** интоксикация.
 - 1.8. **Медикаментозные** гепатиты.
 - 1.9. **Поражение** печени промышленными и производственными токсинами, **микотоксинами**, **афлатоксинами**.
 - 1.10. **Острое** нарушение печеночного кровообращения (острый тромбоз печеночной вены).
 - 1.11. **Острая жировая печень беременных** (синдром Шихена).
 - 1.12. **Сердечная** недостаточность.
 - 1.13. **Отравление** ядовитыми грибами.
2. Хронические заболевания печени.
 - 2.1. **Хронические** гепатиты (с высокой степенью активности).
 - 2.2. **Циррозы** печени (поздние стадии заболевания).
 - 2.3. **Наследственные** нарушения обмена желчных кислот (прогрессирующий **внутрипеченочный холестаз** — болезнь Билера; наследственная лимфедема с рецидивирующим холестазом; **цереброгепаторенальный синдром** — синдром Цельвегера).
 - 2.4. **Гемохроматоз**.

2.5. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова).

3. Злокачественные опухоли печени.

К факторам, *провоцирующим развитие печеночной энцефалопатии*, относятся:

- употребление алкоголя и лекарственных средств, оказывающих **гепатотоксическое** и **церебротоксическое** действие (снотворных, седативных, туберкулостатических, цитостатических, анальгезирующих и др.);
- наркоз;
- хирургические операции;
- формирование **портокавального** анастомоза — в этом случае аммиак и другие **церебротоксические** вещества поступают из кишечника непосредственно в кровоток, минуя печень;
- **ЭКЗО-** и **эндогенная** инфекция — при этом происходит усиление катаболических реакций, что приводит к накоплению эндогенного азота, усилению синтеза аммиака; кроме того, гипертермия и гипоксия, являющиеся проявлениями инфекции, способствуют интоксикации;
- **желудочнокишечные** кровотечения — излившаяся кровь является субстратом для образования аммиака и других **церебротоксинов**; кроме того, **гиповолемия**, шок, гипоксия ухудшают **азотовыделительную** функцию почек и, таким образом, способствуют повышению содержания в крови аммиака;
- поступление с пищей избыточного количества белка, который является субстратом для синтеза аммиака и других **церебротоксинов**;
- **парацентез** с эвакуацией большого количества асцитической жидкости — потеря электролитов и белков провоцирует и усугубляет печеночную энцефалопатию;
- избыточное применение диуретических средств, обильный диурез сопровождаются снижением кровообращения жизненно важных органов, **гиповолемией**, **гипокалиемией**, алкалозом, **преренальной** азотемией; спонтанная азотемия возникает в связи с увеличением **энтеропеченочной** циркуляции мочевины;
- почечная недостаточность;
- метаболический алкалоз, при котором увеличивается активная диффузия неионизированного аммиака через **гематоэнцефалический** барьер;
- запор — увеличивается синтез и абсорбция аммиака и других **церебротоксинов** в кишечнике в связи с развитием **дисбактериоза** и нарушением пищеварения;
- развитие у больных циррозом печени тромбоза воротной вены, присоединение перитонита, значительная активизация патологического процесса в печени.

Патогенез

В развитии печеночной энцефалопатии и печеночной комы у больных с острыми заболеваниями и поражениями печени основную роль играет паренхиматозная (**гепатоцеллюлярная**) недостаточность (эндогенная печеночная энцефалопатия и печеночная кома). У больных циррозом печени решающую роль может играть фактор **портокавального** шунтирования; шунты могут быть спонтанными, т.е. развивающимися в ходе заболевания или созданными в результате хирургического лечения (**портосистемная** энцефалопатия и кома). В ряде случаев имеет значение сочетание некроза паренхимы печени и **портокавальных** анастомозов (смешанная печеночная энцефалопатия и кома).

Основные патогенетические факторы печеночной энцефалопатии и комы описаны ниже (см. также рис. 25).

Выпадение обезвреживающей функции печени и воздействие на мозг токсических веществ

Нарушение обезвреживающей функции печени имеет важнейшее значение в развитии печеночной энцефалопатии и печеночной комы. Основными токсинами считаются аммиак и меркаптаны.

В норме за сутки в кишечнике образуется около 4 г аммиака, всасывается и поступает с кровью в печень 3.5 г. В печени около 80% аммиака обезвреживается и превращается в мочевины, основная часть которой выводится с мочой, а небольшое количество **экскретируется** в кишечник. Оставшийся аммиак, не превратившийся в мочевины, трансформируется в печени в **глутаминовую** кислоту, затем в глутамин. Последний переносится кровью в печень и почки, где **гидролизуется** в аммиак, который превращается в мочевины или выделяется с мочой.

При **печеночно-клеточной** недостаточности (острые и подострые массивные некрозы печени) метаболизм аммиака нарушен, количество его в крови резко возрастает, проявляется его **церебротоксическое** действие. При циррозе печени аммиак попадает в общий кровоток по **портокавальным** анастомозам и, таким образом, выключается из печеночного метаболизма и не обезвреживается, развивается портосистемная печеночная энцефалопатия.

Механизм **церебротоксического** действия аммиака заключается в следующем:

- уменьшается образование и использование клетками головного мозга АТФ;
- уменьшается содержания **γ-аминомасляной** кислоты — главного **нейромедиатора** головного мозга;
- увеличивается концентрация в головном мозге у-аминобутирата, обладающего свойствами **нейроингибитора**;

- проявляется прямое токсическое действие аммиака на клетки головного мозга.

Наибольшее значение интоксикация аммиаком имеет при **портокавальной** печеночной энцефалопатии и коме.

В развитии печеночной энцефалопатии и печеночной комы большое значение имеет также накопление в крови других **церебротоксических** веществ: серосодержащих аминокислот (**тауриновая кислота, метионин, цистеин**); продуктов окисления метионина (**метионинсульфон и метионинсульфоксид**); продуктов метаболизма триптофана (индол, **индолил**), образующихся в толстом кишечнике; короткоцепочечных жирных кислот (масляная, валериановая, капроновая), производных **пировиноградной** кислоты.

Существует мнение, что **церебротоксические** вещества могут также образовываться в процессе **аутолиза гепатоцитов** (при эндогенной печеночной коме). Природа **аутолитических** печеночных **церебротоксинов** пока не установлена.

Появление в крови ложных **нейромедиаторов**

При печеночной недостаточности наблюдается усиленный катаболизм белка и повышенное использование в качестве энергетического источника аминокислот с разветвленной цепью — **валина, лейцина, изолейцина**. Эти процессы сопровождаются поступлением в кровь значительных количеств ароматических аминокислот — **фенилаланина, тирозина, триптофана**, метаболизм которых в норме происходит в печени.

$$\text{Соотношение} \quad \frac{\text{валин} + \text{лейцин} + \text{изолейцин}}{\text{фенилаланин} + \text{тирозин} + \text{триптофан}}$$

в норме составляет 3-3,5, а при печеночной энцефалопатии оно снижается в крови и спинномозговой жидкости до 1,5 и менее.

Ароматические аминокислоты являются предшественниками ложных нейромедиаторов (**нейротрансмиттеров**) — **октопламина, β-фенилэтиламина, тирамина**. Ложные **нейромедиаторы** конкурируют с нормальными медиаторами головного мозга — **норадреналином, дофамином, адреналином** и приводят к угнетению нервной системы и развитию энцефалопатии. Подобным эффектом обладает также и продукт метаболизма триптофана — **серотонин**.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия

При эндогенной печеночной коме развивается метаболический ацидоз, обусловленный накоплением в крови пировиноградной и молочной кислот. В условиях ацидоза усиливается проникновение токсических веществ в клетки головного мозга. Метаболический ацидоз ведет к гипервентиляции, и в дальнейшем может развиваться респираторный алкалоз, который способствует проникновению аммиака в головной мозг.

действие. Накопление аммиака приводит к гипервентиляции вследствие его возбуждающего влияния на дыхательный центр.

Гипоксемия и гипоксия органов и тканей

Нарушение всех видов обмена веществ и образования энергии приводит к развитию гипоксемии и гипоксии органов и тканей, в первую очередь, центральной нервной системы и способствует развитию печеночной энцефалопатии и комы.

Гипогликемия

При массивных некрозах печени нарушается образование в ней глюкозы, в крови циркулирует большое количество инсулина (деградация его в печени нарушена). В связи с этим развивается гипогликемия, что способствует развитию и затем усугублению печеночной энцефалопатии и комы. При циррозах печени, сопровождающихся печеночной недостаточностью, чаще наблюдается гипергликемия вследствие гиперпродукции глюкагона и периферической **инсулинорезистентности**. Отмечается также накопление в крови и ликворе **пировиноградной**, молочной, лимонной, **α -кетоглутаровой** кислот, оказывающих выраженное токсическое действие.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Пусковыми факторами развития **ДВС-синдрома** при заболеваниях печени являются: выделение тромбопластина из поврежденной печени, кишечная **эндотоксемия**, дефицит антитромбина III в связи со снижением его образования в печени; **гиперергическое** повреждение сосудов и нарушения микроциркуляции.

ДВС-синдром способствует дальнейшему нарушению функциональной способности печени и центральной нервной системы.

Нарушение функции почек

В **прогрессировании** печеночной энцефалопатии и развитии печеночной комы определенную роль играет нарушение функции почек, обусловленное интоксикацией, **ДВС-синдромом**, снижением перфузии в корковом веществе почек.

Клиническая картина

Клинические проявления печеночной энцефалопатии включают неспецифические симптомы расстройства психики, нервно-мышечные проявления, **астериксис**, изменения электроэнцефалограммы.

Оценка степени выраженности угнетения сознания производится по шкале Глазго (см. табл. 58).

Табл. 58. Шкала Глазго для оценки степени угнетения сознания

Функциональные пробы	Характер реакции	Оценка в баллах
Открывание глаз	Спонтанное открывание	4
	в ответ на словесный приказ	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленная в ответ на словесный приказ	6
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение («отдергивание» конечностей)	5
	Нецеленаправленная в ответ на болевое раздражение («отдергивание» со сгибанием конечностей)	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции на болевое раздражение	1
Словесные ответы	Сохранность ориентировки, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

Суммируются результаты трех функциональных проб — открывания глаз, двигательной активности, словесных ответов. Общий итог подсчитывается в баллах.

Табл. 59. Диагностика стадий печеночной энцефалопатии
(П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко, 1990)

Стадия	Изменения			Неврологические	
	ПЭ	сознания	мышления	поведения	симптомы
I		Нарушение ритма сна и бодрствования , сонливость или бессонница	Незначительные ошибки при счете, невнимательность	Повышенная раздражительность , эйфория или депрессия	Мелкий тремор, нарушение координации при выполнении точных движений, письмо
II		Замедленная реакция, патологическая сонливость (летаргия)	Дезориентация во времени, грубые ошибки при счете, ретроградная амнезия	Неадекватное поведение, гнев и апатия	Хлопающий тремор, нарушение речи, гиперрефлексия , атаксия
III		Спутанность сознания , сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Паранойальный бред , делирий	Гиперрефлексия, нистагм , пирамидная симптоматика (симптом Бабинского , клonusy), прогрессирующая ригидность
IV		Бессознательное состояние, ступор	Отсутствует	Отсутствует	Кома, опистотонус , расширенные зрачки

При отсутствии нарушений сознания сумма баллов составляет 15. Фаза **прекомы** характеризуется 14-11 баллами, **сопор**—10-9, **глубокая кома** — 8-4 баллами.

Стадии печеночной энцефалопатии представлены в табл. 59 и 60.

В табл. 60 представлены стадии печеночной энцефалопатии в соответствии с критериями Международной ассоциации по изучению болезней печени (1992) (цит. по: С. Д. Подымова, 1997).

Табл. 60. Стадии печеночной энцефалопатии (Международная ассоциация по изучению болезней печени, 1992)

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При рутинном исследовании изменений не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению	Нарушение выполнения стандартизованных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел)
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна (сонливость днем, бессонница ночью)	Легкий тремор, нарушения координации, астериксис
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы (сосательный, хоботковый), атаксическая паратония
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	Гиперрефлексия, патологические рефлексы (Гордона, Жуковского), миоклонии , гипервентиляция
IV	Кома	Децеребрационная ригидность (разгибание в руках и ногах) Окулоцефалический феномен На ранней стадии сохранен ответ на болевые раздражители, затем — отсутствие ответа на все раздражители

Клинические проявления печеночной энцефалопатии зависят от ее стадии и типа течения (острая, **подострая**, хроническая).

Острая печеночная энцефалопатия характеризуется внезапным началом, коротким и крайне тяжелым течением, продолжается от нескольких часов до нескольких суток. Может быстро наступить печеночная кома. При острой печеночной недостаточности прогноз определяется возрастом (неблагоприятен у лиц моложе 10 и старше 40 лет; этиологией (прогноз хуже при вирусной по сравнению с лекарственной природой заболевания); наличием желтухи, появившейся ранее чем за неделю до энцефалопатии.

Острая печеночная энцефалопатия развивается при **остром вирусном**, токсическом, медикаментозном гепатитах, а также у больных циррозом печени при наложении острого некроза на **цирротиче-**

ческие изменения в терминальной фазе болезни. Как правило, острая печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени возникает при резко выраженном обострении заболевания, а также при воздействии провоцирующих факторов: алкогольных эксцессов, приема наркотических анальгетиков, снотворных средств, воздействия токсических **гепатотропных** веществ, инфекции.

Подострая печеночная энцефалопатия отличается от острой лишь длительностью развития симптомов и замедленным развитием комы (за неделю и более). Иногда **подострая** энцефалопатия приобретает рецидивирующее течение, в периоды ремиссии больные чувствуют себя удовлетворительно, так как явления энцефалопатии значительно уменьшаются.

Хроническая печеночная энцефалопатия наблюдается преимущественно у больных циррозом печени с портальной **гипертензией**.

Выделяют хроническую рецидивирующую и **непрерывнотекущую** энцефалопатию. Для хронической печеночной энцефалопатии характерны постоянные изменения психической сферы различной степени выраженности, которые периодически могут усиливаться (изменения характера, эмоций, настроения, нарушения внимания, памяти, интеллекта), возможны **паркинсонический** тремор, ригидность мышц, нарушения внимания, памяти. Важным критерием диагностики хронической печеночной энцефалопатии является эффективность правильного и своевременного ее лечения.

Стадии печеночной энцефалопатии

*Стадия I (предвестники комы, **прекома I**)* характеризуется следующей симптоматикой:

- сознание сохранено, больные жалуются на резко выраженную общую слабость, отсутствие аппетита, тошноту, горечь во рту, икоту, боли в области правого подреберья, головокружение, «мелькание мушек» перед глазами, головную боль, шум в ушах;
- больные адекватно отвечают на вопросы, узнают окружающих, однако периодически перестают ориентироваться во времени, в пространстве (могут не понимать где находятся, не называть день недели и т. д.);
- нередко наблюдается возбуждение, суетливость, эмоциональная лабильность, эйфория (утверждают, что чувствуют себя прекрасно);
- нарушена способность концентрировать **внимание**, больные часто повторяют одни и те же слова, не могут закончить начатое предложение;
- иногда больные совершают немотивированные поступки, ищут несуществующие предметы и **т.д.**;
- больные с трудом выполняют самые простые умственные задания (совершают ошибки при счете, сложении простых чисел). Это особенно **заметно** при выполнении теста связи чисел

(больной не может соединить между собой группу чисел от 1 до 25 за 30 с);

- нарушается координация мелких движений, что хорошо выявляется в «письменной пробе» (почерк становится нечетким, малопонятным);
- нарушается формула сна (больные сонливы днем и страдают бессонницей ночью);
- по шкале Глазго сумма баллов составляет 13-14;
- зрачки расширены, зрачковая реакция ослаблена;
- на электроэнцефалограмме изменений нет, у некоторых больных возможны нарушения **α -ритма** (нерегулярность, дезорганизация, тенденция к увеличению амплитуды волн), снижение реакции на открывание глаз;
- возможны умеренно выраженные геморрагические явления (кожные кровоизлияния, носовые кровотечения).

Стадия II (сомноленция, прекома II) — более выраженная стадия печеночной энцефалопатии, предвещающая наступление сопора. Для нее характерны следующие проявления:

- возбудимость и эйфория больных сменяется апатией, чувством тоски, обреченности, безысходности; больные заторможены, сонливы;
- при пробуждении сознание спутанное, больные дезориентированы во времени, пространстве, лицах; простейшие команды выполняют, но задания, требующие внимания (например, счет), выполнить не могут;
- периодически больные кратковременно теряют сознание;
- на фоне заторможенности, вялости, сонливости периодически возникают возбуждение, бред, печеночный делирий, слуховые и зрительные галлюцинации, неадекватное поведение, больные пытаются вскочить, бежать, выброситься из окна, кричат, бранятся, становятся агрессивными;
- иногда возникают тонические судороги мышц рук и ног, подергивания различных мышечных групп;
- появляется симптом хлопающего тремора (**астериксис** — в переводе с греческого «неспособность сохранять фиксированное положение»). Для выявления симптома больному в положении сидя предлагается вытянуть руки вперед, раздвинуть пальцы и напрячь их. Появляются хаотичные подергивания пальцев в боковом и вертикальном направлениях, сгибание и разгибание запястья, сочетающиеся с крупным дрожанием мышц рук, что несколько напоминает хлопанье крыльев птиц. Можно предложить согнуть кисть в дорсальном положении вытянутой руки — при этом также появляется хлопающий тремор;
- сумма баллов по шкале Глазго — 11-12;

- на электроэнцефалограмме **отмечается** увеличение амплитуды волн, ритм резко замедлен (7-8 колебаний в секунду), появляются устойчивые **тета**- и дельта-волны;
- сухожильные и зрачковые рефлексы резко снижены;
- дыхание становится учащенным;
- выражены диспепсические нарушения, интенсивная желтуха, печеночный запах изо рта;
- отмечается уменьшение размеров печени (у больных с острым поражением печени; при циррозе печени уменьшение размеров печени практически не наблюдается или выражено очень незначительно).

Стадия III (сопор, неглубокая кома, кома I) — соответствует переходу прекомы в кому, характеризуется следующей симптоматикой:

- выраженное нарушение сознания, характерна оглушенность с пробуждением после резкой стимуляции, при этом наблюдается кратковременное **возбуждение** с бредом и галлюцинациями;
- зрачки широкие, с полным отсутствием реакции на свет; характерен симптом «плавающих глазных яблок»; сухожильные рефлексы повышены;
- определяются патологические рефлексы **Бабинского**, Гордона, **Россолимо**, клонус мышц стопы;
- наблюдаются ригидность скелетной **мускулатуры**, приступообразные **клонические** судороги, иногда фибриллярные подергивания мышц, тремор;
- выявление симптома «хлопающего тремора» невозможно (больной практически без сознания и не может участвовать в определении симптома);
- сумма баллов по шкале Глазго — 10 и меньше;
- лицо становится маскообразным;
- определяется печеночный запах изо рта;
- резко усиливается желтуха, продолжают уменьшаться размеры печени (преимущественно у больных с острой патологией печени);
- развивается парез гладкой мускулатуры кишечника (атония, выраженный метеоризм), мочевого пузыря;
- нарастают явления геморрагического диатеза;
- на электроэнцефалограмме исчезает α - и **β -активность**, регистрируются гиперсинхронные трехфазные **δ -волны**.

Стадия IV (кома) — наиболее тяжелая степень печеночной энцефалопатии. Печеночная кома имеет следующую клиническую симптоматику:

- сознание полностью утрачено; зрачки расширены, не реагируют на свет;

- дыхание Куссмауля (признак метаболического **ацидоза**), печеночный запах изо рта, в последующем появляется дыхание **Чейн-Стокса** или **Биота**, свидетельствующее о тяжелом угнетении дыхательного центра;
- отмечается ригидность мышц затылка и мышц конечностей, может наблюдаться **опистотонус**; периодически появляются судороги вследствие гипогликемии и **гипокалиемии**, однако, при глубокой коме развивается выраженная гипотония;
- сухожильные рефлексы исчезают, нередко выявляются патологические рефлексы **Бабинского**, Гордона, Жуковского, в отдельных случаях хватательный и хоботковый рефлексы;
- «хлопающий тремор» не определяется;
- резко выражена желтуха, уменьшены размеры печени (при печеночной коме, являющейся терминальной фазой цирроза **печени**, уменьшение размеров печени не всегда отчетливо выражено);
- сердечно-сосудистые нарушения характеризуются тахикардией, резким снижением артериального давления, глухостью сердечных тонов; возможно развитие **гепатокардиального** синдрома (преждевременное появление II тона — «стук дятла», удлинение интервала Q-T, уширение зубца T), обусловленного миокардиодистрофией;
- развивается анурия;
- могут быть значительно выражены явления геморрагического диатеза (кожные кровоизлияния, носовые, желудочные, кишечные, маточные кровотечения);
- повышена температура тела;
- на **электроэнцефалограмме** доминируют гиперсинхронные дельта-волны, в заключительной стадии электроэнцефалограмма приближается к изолинии.

Варианты течения печеночной комы

С. Д. Подымова (1993) различает печеночную кому с острым и медленным началом. При *остром начале* продолжительность продромального периода составляет 1-3 ч, затем наступает кома, смерть может наступить в течение нескольких дней. Возможно *молниеносное течение* печеночной комы, при этом летальный исход может наступить через несколько часов.

Медленное начало печеночной комы характеризуется тем, что продромальный период продолжается несколько дней и даже недель, затем в течение 1-4 дней развивается II стадия печеночной энцефалопатии, сменяющаяся полной комой со всеми клиническими проявлениями.

В зависимости от **этиопатогенетических** особенностей различают следующие *типы печеночной комы*:

- **эндогенная печеночная** (истинная) кома — развивается вследствие массивных некрозов паренхимы печени, обычно является исходом тяжелого течения острого вирусного, токсического, лекарственного гепатита;
- **портосистемная (портокавальная, обходная, экзогенная)** печеночная кома — обусловлена наличием **портокавальных** анастомозов;
- **смешанная печеночная** кома — возникает при развитии некрозов печеночной паренхимы у больных циррозом печени с выраженными **портокавальными** анастомозами; обычно это бывает при высокой активности патологического процесса в печени;

Табл. 61. Типы печеночных ком

Признаки	Эндогенная (истинная)	Экзогенная (портосистемная)	Смешанная	Ложная (электролитная)
Темп развития	Быстрый	Медленный	Чаще постепенный	Чаще постепенный
Размеры печени	Обычно уменьшены	Увеличены	Чаще увеличены	Чаще увеличены
Консистенция печени	Дряблая	Плотная	Плотная	Плотная
Спленомегалия	Обычно не выражена	Часто значительная	Имеется, нередко значительная	Имеется, может отсутствовать
Печеночные знаки	Часто отсутствуют	Имеются	Имеются	Имеются
Желтуха	Интенсивная	Неинтенсивная	Неинтенсивная	Неинтенсивная
Печеночный запах	Запах свежей печени	Запах серы с ароматом переспелых фруктов	Чаще запах переспелых фруктов, реже — сырой печени	Может отсутствовать
Геморрагические проявления	Часто имеются	Наблюдаются редко	Наблюдаются редко	Отсутствуют
Содержание в крови ферментов цитолиза гепатоцитов	Значительно повышено, с тенденцией к снижению	Умеренно повышено	Умеренно или значительно повышено	Незначительно повышено
Гипераммониемия	Отсутствует или незначительная	Значительная	Умеренная или значительная	Незначительная
Содержание калия в сыворотке крови	Чаще нормальное	Нормальное или снижено	Нормальное или снижено	Резко снижено
Содержание натрия в сыворотке крови	Нормальное	Нормальное или повышено	Чаще нормальное	Может быть снижено

- *ложная печеночная* (электролитная) кома — развивается у больных циррозом печени на фоне электролитных нарушений (**гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии**), при этом, как правило, имеется **гипокалиемический** метаболический алкалоз, что способствует проникновению аммиака в клетки головного мозга.

Сравнительная характеристика типов печеночных ком представлена в табл. 61.

Дифференциальный диагноз

В клинической практике важно отличать печеночную энцефалопатию, развивающуюся при острых и хронических заболеваниях печени. В целом симптоматика сходна, но при острых поражениях печени все проявления печеночной энцефалопатии прогрессируют значительно быстрее, чем при хронических. Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии на фоне острого гепатита и на фоне цирроза печени представлена в табл. 62.

Табл. 62. Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии на фоне острого гепатита и печеночной энцефалопатии на фоне цирроза печени (П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко, 1997)

Признаки	Печеночная энцефалопатия при остром гепатите	Печеночная энцефалопатия при циррозе печени
Анамнез	Короткий	Длительный
Питание	Достаточное, обычное	Снижено
Печень	Уменьшена	Обычно увеличена
Селезенка	Не пальпируется	Увеличена
Сосудистые звездочки	Отсутствуют	Имеются в большом количестве
Сроки развития энцефалопатии	Развивается рано от начала заболевания	Развивается поздно от начала заболевания
Желтуха	Возникает на фоне текущего заболевания	В анамнезе
Асцит	Присоединяется при энцефалопатии в поздние сроки	Задолго предшествует возникновению энцефалопатии, развивается рано

Наиболее часто приходится дифференцировать печеночную энцефалопатию и печеночную кому от нарушений мозгового кровообращения, уремической, **хлоропенической**, алкогольной и других ком. Обычно больших дифференциально-диагностических трудностей не возникает, так как у больных с печеночной энцефалопатией, как правило, имеются желтуха, печеночный запах изо рта, соответствующие указания в анамнезе на заболевания печени, токсические **гепатотропные** воздействия. Необходимо учитывать также и результаты лабораторных исследований.

Лабораторные данные

1. ОАК: **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличение СОЭ, анемия и **тромбцитопения** (особенно выражена при развитии геморрагического синдрома).
2. ОАМ: **протеинурия, цилиндрурия**, микрогематурия, определяются билирубин, уробилин.
3. БАК: **гипербилирубинемия** (при острой печеночной энцефалопатии уровень билирубина в крови может превышать норму в 5 раз и более, достигая в некоторых случаях 300 мкмоль/л и более); резкое возрастание активности **аминотрансфераз**, особенно **аланиновой, органоспецифических ферментов (орнитилкарбоамилолтрансферазы, аргиназы, фруктозо-1-фосфатальдолазы)**; падение активности **псевдохолинэстеразы**; **гипоальбуминемия**; повышение уровня **γ -глобулинов**; **гипопротромбинемия**; **гипохолестеринемия** (падение содержания холестерина ниже 2.6 ммоль/л считается показателем критического нарушения функции печени); снижение сулемовой пробы до 1.4-1.2 мл; повышение уровня аммиака (при энцефалопатии на фоне цирроза печени и реже при острых поражениях печени); повышение содержания креатинина; снижение содержания мочевины (однако, при сопутствующей почечной недостаточности — повышение); тенденция к гипогликемии; высокий уровень желчных кислот; **гипокалиемия**; **гипонатриемия**. В терминальной стадии печеночной энцефалопатии возможно развитие **билирубино-ферментной диссоциации**, т.е. нарастание уровня общего билирубина и снижение ранее повышенного содержания аминотрансфераз и печеночно-специфических ферментов.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. БАК: содержание билирубина, аминотрансфераз, печеночно-специфических ферментов (**орнитилкарбоамилолтрансферазы, аргиназы, фруктозо-1-фосфатальдолазы**), псевдохолинэстеразы, щелочной **фосфатазы**, холестерина, желчных кислот, общего белка и белковых фракций, протромбина, аммиака, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия.
3. Анализ крови на серологические маркеры вирусов гепатита В, С, D.
4. ЭКГ.
5. ЭЭГ.
6. Консультация невропатолога.
7. Исследование показателей кислотно-щелочного состояния.
8. **Коагулограмма**.

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз (пигментный цирроз печени, бронзовый диабет) — наследственное заболевание, характеризующееся повышением всасывания железа в кишечнике и отложением в органах и тканях железосодержащих пигментов (преимущественно в виде **гемосидерина**) с развитием фиброза. Кроме наследственного (**идиопатического, первичного**) **гемохроматоза** существует и вторичный, развивающийся на фоне определенных заболеваний.

Классификация

(Ю. Н. Токарев, Д. А. Сеттарова, 1988, с дополнениями).

1. Наследственный (**идиопатический, первичный**) **гемохроматоз**.
2. Вторичный гемохроматоз, формы:
 - 2.1. **Посттрансфузионный** (при хронической анемии, в лечении которой длительно применяются **гемотрансфузии**).
 - 2.2. Алиментарный (гемохроматоз африканского племени банту вследствие избыточного употребления железа с пищей и водой; алкогольный цирроз печени; вероятно, болезнь Кашина-Бека и др.).
 - 2.3. Метаболический (нарушение метаболизма железа при промежуточной **В-талассемии**, у больных циррозом печени при развитии или наложении **портокавального** анастомоза, при закупорке протока поджелудочной железы, кожной порфирии и др.).
 - 2.4. Смешанного происхождения (большая **талассемия**, некоторые виды **дизэритропоэтической** анемии — **железорефрактерная, сидероахрестическая, сидеробластная**).

Этиология

В настоящее время доказана роль генетических факторов в развитии **идиопатического** гемохроматоза. Распространенность гена наследственного гемохроматоза (он локализуется на коротком плече VI хромосомы и тесно связан с областью антигенов системы **гистосовместимости HLA**) составляет 0.03-0.07% при частоте **гетерозиготности** в европейской популяции около 10%. Заболевание развивается в 3-5 случаях на 1000 носителей гена наследственного гемохроматоза и передается по **аутосомно-рецессивному** типу. Установлена связь между наследственным **гемохроматозом** — врожденным ферментным дефектом, приводящим к накоплению железа во внутренних органах, и антигенами гистосовместимости системы **HLA — A3, B7, B14, A11**

Патогенез

При **идиопатическом гемохроматозе** первичным функциональным дефектом является нарушение регуляции захвата железа клетками слизистой оболочки **желудочнокишечного** тракта, что приводит к неограниченному всасыванию железа с последующим чрезмерным отложением железосодержащего пигмента гемосидерина в печени, поджелудочной железе, сердце, яичках и других органах (отсутствие «ограничения **всасывания**»). Это обуславливает гибель функционально активных элементов и развитие склеротического процесса. Возникает клиническая симптоматика цирроза печени, сахарного **диабета**, метаболической **кардиомиопатии**.

В организме здорового человека содержится 3–4 г железа, при гемохроматозе — 20–60 г. Это связано с тем, что при гемохроматозе ежедневно всасывается около 10 мг железа, в то время как у здорового взрослого человека — около 1,5 **мг** (максимально 2 мг). Таким образом, за год в организме больного **гемохроматозом** накапливается около 3 г избыточного железа. Вот почему основные клинические признаки **гемохроматоза** появляются приблизительно через 7–10 лет от начала заболевания (Л. Н. **Валенкевич**, 1986).

Вторичный **гемохроматоз** наиболее часто развивается при циррозе печени, злоупотреблении алкоголем, неполноценном белковом питании.

При циррозе печени снижается синтез **трансферрина**, который связывает железо в крови и доставляет его в костный мозг (для **эритропоэза**), в ткани (для деятельности ферментов тканевого дыхания) и в депо железа. При недостатке трансферрина происходит накопление неиспользуемого для метаболизма железа. Кроме того, при циррозе печени нарушается синтез **ферритина**, который является формой депо железа.

Злоупотребление алкоголем приводит к усилению всасывания железа в кишечнике, что способствует более быстрому появлению симптоматики наследственного гемохроматоза или поражению печени и развитию вторичной формы заболевания.

Наличие анастомозов в портальной системе усиливает депонирование железа в печени.

При **железорефрактерной (sideroахрестической)** анемии и большой **талассемии** всосавшееся железо не используется, оказывается избыточным и откладывается в печени, миокарде и других органах и тканях.

Клиническая картина

Болеют преимущественно мужчины (соотношение мужчин и женщин 20:1), развернутая форма болезни проявляется в возрасте 40–60 лет. Меньшая частота заболевания у женщин объясняется тем, что женщины теряют железо с менструальной кровью в течение 25–35 лет (О. И. Яхонтова, 1970). Начало болезни постепенное, характерные симптомы появляются лишь спустя 1–3 года.

Основные клинические признаки:

1. **Пигментация кожи (меланодермия)** отмечается у 52-94% больных (С. Д. Подымова, 1984). Она обусловлена отложением в эпидермисе не содержащих железа пигментов (меланина, липофусцина) и **гемосидерина**. Выраженность пигментации зависит от давности заболевания. Кожа имеет **дымчатую**, бронзовую, сероватую **окраску**, наиболее заметную на открытых участках тела (лице, руках), на ранее пигментированных местах, в подмышечных впадинах, в области половых органов.
2. **Увеличение печени** наблюдается у 97% больных в развернутой стадии болезни, печень плотная, нередко болезненная. В дальнейшем развивается клиническая картина цирроза печени с асцитом, портальной **гипертензией**, **спленомегалией**.
3. **Сахарный диабет** отмечается у 80% больных, обусловлен отложением железа в островках **Лангерганса**, проявляется жаждой, **полиурией**, гипергликемией, **глюкозурией**. Редко осложняется ацидозом и комой.
4. Другие эндокринные расстройства — **гипогенитализм** (снижение потенции, атрофия яичек, исчезновение вторичных половых признаков, феминизация, у женщин — аменорея, бесплодие); **гипокортицизм** (резкая слабость, снижение АД, выраженное похудание).
5. **Кардиомиопатия** сопровождается увеличением сердца, нарушениями ритма, постепенным развитием сердечной недостаточности, резистентной к лечению сердечными **гликозидами**. От застойной сердечной недостаточности умирают 35% больных **гемохроматозом**.
6. Метаболический **синдром мальабсорбции** обусловлен нарушением функции тонкого кишечника и поджелудочной железы вследствие отложения железосодержащего пигмента в этих органах.

Течение первичного **гемохроматоза** длительное (15 лет и более), при развитии цирроза печени продолжительность жизни не превышает 10 лет. При вторичном гемохроматозе продолжительность жизни меньшая.

Лабораторные данные

1. ОАК: признаки анемии (не у всех больных), увеличение СОЭ.
2. ОАМ: возможны умеренная **протеинурия**, **уробилинурия**, **глюкозурия**; экскреция железа с мочой увеличивается до 10-20 мг в сутки (норма — до 2 мг/сутки).
3. БАК: уровень сывороточного железа более 37 **мкмоль/л**, **ферритина** сыворотки крови — более 200 **мкмоль/л**, процент насыщения **трансферрина** железом — более 50%, увеличение показателей **АлАТ**, **γ-глобулинов**, тимоловой пробы, нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия.

4. Снижение содержания в крови **11-ОКС, 17-ОКС**, натрия, хлоридов, гидрокортизона, уменьшение суточной экскреции с мочой **17-ОКС, 17-КС**, снижение в крови и моче уровня половых гормонов.
5. **Стерильная** пункция: в **пунктате** высокое содержание железа.
6. В **биоптатах** кожи — избыточное отложение меланина, в **биоптатах** печени — отложение **гемосидерина**, липофусцина, картина **микронодулярного** цирроза печени. По данным Sharpman (1982), содержание железа в печени при первичном **гемохромотозе** увеличивается по сравнению с нормой почти в 40 раз, при вторичном — в 3-5 раз.
7. **Десфералевая** проба — основана на способности **десферала** связывать железо ферритина и гемосидерина и выводить его из организма. Проба считается положительной, если после внутримышечного введения 0.5-1 г десферала за сутки с мочой выделяется более 2 мг железа.

Инструментальные данные

1. Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование: увеличение печени, поджелудочной железы, диффузные изменения в **них, спленомегалия**.
2. ФЭГДС: при развитии цирроза печени выявляется варикозное расширение вен пищевода и желудка.
3. **Эхокардиография**: увеличение размеров сердца, снижение сократительной функции миокарда.
4. ЭКГ: диффузные изменения миокарда (снижение зубца Т, интервала **S-T**), удлинение интервала Q-T, нарушения сердечного ритма.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, анализ мочи на глюкозу, уробилин, билирубин.
2. БАК: билирубин, **трансаминазы**, общий белок и белковые фракции, глюкоза, калий, натрий, хлориды, сывороточное железо, ферритин сыворотки, процент насыщения **трансферрина** железом. При нормальной гликемии — тест на толерантность к глюкозе.
3. Ультразвуковое сканирование печени, селезенки, поджелудочной железы, почек.
4. Эхокардиография.
5. ЭКГ.
6. Определение содержания в крови половых гормонов, гидрокортизона.
7. Определение суточной экскреции с мочой **17-ОКС, 17-КС**.
8. Биопсия кожи, печени.
9. **HLA-типирование**.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Болезнь Вильсона-Коновалова (**гепатолентикулярная дегенерация**) — наследственное нарушение биосинтеза **церулоплазмينا** и транспорта меди, приводящее к увеличению содержания меди в тканях и органах, прежде всего в печени и головном мозге.

Этиология

Гепатолентикулярная дегенерация является наследственным заболеванием и передается по **аутосомно-рецессивному** типу.

Заболевание встречается с частотой 1:30 000 населения. Аномальный ген, ответственный за развитие болезни, локализуется в области XIII хромосомы. Каждый больной является гомозиготным носителем этого гена.

Патогенез

При **гепатолентикулярной дегенерации** имеется генетический дефект синтеза в печени **церулоплазмينا (медьоксидазы)**, относящегося к **α_2 -глобулинам**. Значение **церулоплазмينا** заключается в том, что он удерживает медь в крови в связанном состоянии. С пищей организм получает за сутки около 2-3 мг меди, в кишечнике примерно половина этого количества всасывается, поступает в кровь, связывается с **церулоплазмином**, доставляется к тканям и включается в специфические **апоферменты**.

Медь участвует в **гемопоезе**, образовании костей. Небольшое количество меди находится в крови в ионизированной форме и выделяется с мочой.

При нарушении синтеза **церулоплазмينا** увеличивается содержание в крови меди, не связанной с **церулоплазмином**, и она начинает откладываться в органах и тканях — печени, почках, головном мозге, поджелудочной железе и др. Этому способствует увеличение всасывания меди в кишечнике, что также наблюдается при этом заболевании. Накопление меди подавляет активность **сульфгидрильных групп окислительных ферментов**, нарушает тканевое дыхание, гликолиз и оказывает токсическое влияние на головной мозг.

Клиническая картина

Клинические проявления болезни могут появиться в любом возрасте, но чаще — в подростковом периоде.

Главные признаки — поражение *печени* и *центральной нервной системы*. Характерны хронический активный гепатит с желтухой, высокой активностью **аминотрансфераз**, **гипергаммаглобулинемией**. При **прогрессировании** процесса развивается цирроз печени с портальной **гипертензией** и **печеночно-клеточной** недостаточностью.

Поражение *нервной системы* связано с отложением меди в **чевидных ядрах**, подкорке и коре, что проявляется тремором (от едва заметного дрожания рук до тремора всего тела), гиперкинезами, ригидностью мускулатуры, затрудненной монотонной речью, снижением интеллекта, памяти, внимания, замедленностью и бедностью движений. Поражение *почек* характеризуется **канальцевыми** нарушениями: **аминоацидурией, глюкозурией, фосфатурией**. Наиболее часто в моче обнаруживаются треонин, тирозин, лизин, **валин, фенилаланин**. Характерно появление макро- или микрогематурии, **протеинурии**, периферических отеков, возможно повышение содержания в крови **креатинина**.

На поздних стадиях болезни медь откладывается по краю роговицы в виде золотистого или зеленовато-золотистого кольца Кайзера-Флейшера, выявляемого с помощью щелевой лампы.

Без своевременно начатого, проводимого пожизненно и непрерывно лечения болезнь приводит к смерти до достижения тридцатилетнего возраста.

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение СОЭ.
2. Анализ мочи: возможна **протеинурия, аминоацидурия**, повышение экскреции меди больше 100 **мкг/сут** (норма — менее 70 **мкг/сут**).
3. БАК: увеличение содержания **АлАТ**, билирубина, щелочной **фосфатазы**, у-глобулинов, несвязанной с **церулоплазмином** меди в сыворотке крови (300 **мкг/л** и более), снижение или отсутствие активности **церулоплазмينا** в сыворотке крови (обычно 0-200 **мг/л** при норме 350 ± 100 **мг/л**).

Инструментальные данные

1. Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование печени: увеличение печени, селезенки, диффузные изменения.
2. Биопсия печени: картина хронического активного гепатита, цирроза печени, избыточное содержание меди в ткани печени (более 250 **мкг** в 1 г сухого вещества).

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, определение экскреции с мочой меди, аминокислот.
2. БАК: **трансаминазы**, билирубин, общий белок и его фракции, **церулоплазмин**, медь, не связанная с церулоплазмином.
3. Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование.
4. **Пункционная** биопсия печени.
5. Консультация окулиста (исследование с помощью щелевой лампы для выявления колец **Кайзера-Флейшера**), невропатолога.

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Первичный склерозирующий (стенозирующий) холангит — **хроническое**, прогрессирующее заболевание, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и **внепеченочных** желчных протоков, приводящее в конечном итоге к формированию **билиарного** цирроза печени.

Этиология заболевания неизвестна. Определенная роль отводится генетическому фактору. Генетически предрасположенными к развитию этого заболевания являются лица, имеющие **HLA B₈, DR₃**, реже — **B₁₂**. Заболевание часто сочетается с болезнью Крона (у 10-13% больных) и неспецифическим язвенным колитом (у 50-90% больных).

Патогенез окончательно неизвестен. Предполагается роль иммунных механизмов.

Патоморфология. Для **первичного склерозирующего** холангита характерны следующие **патоморфологические** изменения:

- неспецифическое воспаление и фиброзное утолщение стенок **внутрипеченочных** и внепеченочных желчных протоков, сужение просвета;
- воспалительная инфильтрация и фиброз локализуются в субсерозном и **подслизистом** слоях воспаленной стенки желчных протоков;
- пролиферация желчных **дуктул** в значительно **фиброзированных** портальных трактах;
- облитерация большей части желчных протоков;
- выраженные признаки **холестаза**, дистрофия и **некробиотические** изменения **гепатоцитов**;
- в поздней стадии — картина, характерная для **билиарного** цирроза печени.

Клиническая картина

Болеют преимущественно мужчины молодого возраста. Больные жалуются на слабость, утомляемость, боли в правом подреберье, **эпигастрии**, тошноту, снижение массы **тела**, повышение температуры тела до **субфебрильной**, желтуху, зуд кожи. При осмотре обнаруживаются **иктеричность**, при выраженной портальной **гипертензии** — расширение вен передней брюшной стенки, асцит, отеки. Определяется **гепатомегалия**. Резкое ухудшение течения болезни в виде ярких признаков **обструктивного** холангита (усиление холемии, лихорадка с ознобами, сильные боли в правом подреберье) свидетельствует о развитии осложнений заболевания: **холедохолитиаза**, острого бактериального холангита, карциномы **желчевыводящих** протоков.

ХПС часто сочетается с язвенным колитом, фиброзом средостения, **ретроперитонеального** пространства, щитовидной железы (**тиреоидит Риделя**), поджелудочной железы (хронический панкреатит, сахарный диабет), реже — с болезнью Крона, аутоиммунным **тиреоидитом**, тиреотоксикозом, гипотиреозом, СКВ, ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева, болезнью **Шегрена**.

Диагностические критерии

- Наличие **обструктивной** желтухи прогрессирующего типа;
- отсутствие камней в желчных путях (ранее не проводились операции в **гепатобилиарной** зоне);
- обнаружение при **лапаротомии** распространенных **утолщений** и сужений **внепеченочных** желчных протоков, проходимость их **внутрипеченочных** отделов подтверждается операционной **холангиографией**;
- отсутствие злокачественных новообразований;
- исключение первичного **билиарного** цирроза печени по данным морфологического исследования биоптата печени.

Дифференциальный диагноз

Наиболее важно отличить первичный **склерозирующий** холангит от первичного билиарного цирроза печени. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний представлена в табл. 62.

Табл. 62. Дифференциально-диагностические различия между первичным **склерозирующим холангитом** и первичным **билиарным** циррозом печени

Признаки	Первичный склерозирующий холангит	Первичный билиарный цирроз печени
Пол больных	Чаще болеют мужчины	Болеют преимущественно женщины
Сочетание с неспецифическим язвенным колитом или регионарным энтеритом	Очень характерно (у 60% больных)	Менее характерно
Гистологический анализ биоптатов печени	Фиброзно-облитерирующий холангит более крупных протоков	Преобладают изменения мелких желчных протоков
Высокие титры антимитохондриальных антител в крови	Не характерны	Очень характерны
Обнаружение при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии стриктур, деформаций, неравномерности просвета внутри- и внепеченочных желчных про- токов	Чрезвычайно характерно	Не характерно

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение СОЭ, признаки анемии, лейкоцитоз.
2. Анализ мочи — положительная реакция на билирубин.
3. БАК: повышение содержания в крови щелочной фосфатазы, билирубина (преимущественно **конъюгированного**), **аланин-аминотрансферазы**, возможно увеличение содержания меди.

Инструментальные данные

1. *Лапароскопия*: печень в начальных стадиях может выглядеть неизменной, в последующем формируется цирроз. Цвет ее от темно-вишневого до зеленого, но меньшей интенсивности, чем при подпеченочном **холестазе**. На поверхности печени выявляются втяжения звездчатой формы, сочетающиеся с выраженным фиброзом, мелкие узлы пурпурно-красного или черного цвета, напоминающие метастазы. В далеко зашедших стадиях макроскопически отмечается «большая зеленая печень», обусловленная хроническим холестазом, но на ее поверхности нет расширенных желчных капилляров, характерных для **обструктивной** желтухи.

2. *Ретроградная эндоскопическая холангиопанкреатография*: наиболее простой и удобный вид исследования для подтверждения диагноза. На **холангиограммах** обнаруживаются бусоподобные изменения крупных **внутрипеченочных** желчных протоков, сочетающиеся с обедненностью мелкими **внутрипеченочными** протоками (картина, напоминающая «мертвое» дерево). Описываются характерные, хаотично разбросанные, короткие пальцевидные перетяжки, сменяемые нормальными по размеру желчными протоками и сочетающиеся с распространенными стриктурами, **дивертикулоподобными** выпячиваниями и **микроэктазами**, что обуславливает неровность стенок протоков. Помимо внутрипеченочных поражаются и **внепеченочные** желчные пути. Отсутствие **надстенотического** расширения — важный признак ХПС, отличающий его от вторичного холангита.

3. *Биопсия печени*: фиброзное воспаление желчных протоков, возможно повышенное содержание меди.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, анализ мочи на уробилин, билирубин.
2. БАК: билирубин, **трансаминазы**, щелочная **фосфатаза**, общий белок и белковые фракции, холестерин.
3. ИИ крови: Т- и **В-лимфоциты**, иммуноглобулины, ЦИК.
4. УЗИ печени и **желчевыводящих** путей.
5. Лапароскопия с прицельной биопсией печени.
6. Ретроградная эндоскопическая холангиопанкреатография (при невозможности выполнить лапароскопию с прицельной биопсией печени).

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Холестаз — застой и уменьшение поступления в 12-перстную кишку желчи вследствие нарушения ее экскреции. Выделяют внепеченочный и **внутрипеченочный** холестаз.

Этиология

Внепеченочный холестаз

Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных **внепеченочных** или главных **внутрипеченочных** протоков.

*Основными причинами **внепеченочного холестаза** являются:*

1. Камни магистральных внепеченочных или главных **внутрипеченочных** протоков.
2. Поражение поджелудочной железы в области головки поджелудочной **железы**, что приводит к **сдавлению** общего желчного протока:
 - опухоль;
 - панкреатит;
 - киста;
 - абсцесс.
3. Стриктуры внепеченочных желчных протоков, стеноз дуоденального сосочка.
4. Опухоли протоков.
 - 4.1. Первичные (**холангиокарцинома**, опухоль дуоденального сосочка).
 - 4.2. Метастатические.
5. Кисты внепеченочных желчных протоков.
6. Паразитарные инфекции (**описторхоз**, **фасциолез**, аскаридоз, **клонорхоз**, **эхинококкоз**).
7. Увеличение лимфоузлов в воротах печени.
8. Поражение 12-перстной кишки (**дивертикулез**, болезнь Крона).
9. Аневризма печеночной артерии.

Внутрипеченочный холестаз

При **внутрипеченочном холестазе** патологический процесс локализуется на уровне **гепатоцитов** (**гепатоцеллюлярный** холестаз) или канальцев (**канальцевый** холестаз), при этом отсутствует обструкция магистральных желчных протоков.

*Основные причины **внутрипеченочного холестаза**:*

1. **Атрезия** (гипоплазия) **внутрипеченочных** желчных протоков.
2. Первичный **билиарный** цирроз печени.

3. Первичный **склерозирующий холангит**.
4. Холангит, обусловленный инфекцией (бактерии, **цитомегаловирус**, простейшие — **криптоспоридии**).
5. **Гистиоцитоз**.
6. **Муковисцидоз** — **обтурация внутрипеченочных** желчных путей очень вязкой желчью.
7. Реакция отторжения трансплантата.
8. **Идиопатическая дуктопения** взрослых.
9. **Холангиокарцинома**.
10. Гепатит (острый, хронический) — **холестатический** вариант.
 - 10.1. Вирусный (особенно вызванный вирусами гепатита А, С, G, **цитомегаловирусом**, вирусом Эпштейна-Барра).
 - 10.2. Алкогольный.
 - 10.3. Аутоиммунный.
 - 10.4. Вследствие дефицита α_1 -антитрипсина.
11. Метаболические нарушения — дефицит ферментов синтеза желчных кислот **3 β C₂₇-гидроксистероид-дегидрогеназы** и **D4-3-оксостероид-5 β -редуктазы**.
12. Прогрессирующий **внутрипеченочный** семейный холестаз (синдром **Байлера**).
13. Доброкачественный семейный **рецидивирующий** холестаз (синдром **Саммерскилла**).
14. Доброкачественный холестаз беременных.
15. Лекарственный холестаз — вызывается чаще всего следующими препаратами:
 - психотропные: **хлорпромазин**, аминазин, диазепам;
 - антибактериальные: эритромицин, ампициллин, **оксациллин**, **нитрофураны**, **триметоприм-сульфаметоксазол**;
 - гипогликемизирующие: **хлорпропамид**, **толбутамид**;
 - антиаритмические: **аймалин**;
 - иммуносупрессанты: **циклоспорин А**;
 - антигельминтные: **тибендазол**;
 - оральные контрацептивы: эстрогены;
 - анаболические стероиды: **ретаболил**, **метандростенолон**;
 - мужские половые гормоны: **тестостерон**, **метилтестостерон**.

Патогенез

Как известно, процесс образования желчи включает следующие энергозависимые транспортные процессы:

- захват **гепатоцитами** компонентов желчи (желчных кислот, органических и неорганических ионов);
- перенос их через синусоидальную мембрану внутрь **гепатоцитов**;

- экскреция через **канальцевую** мембрану в желчный капилляр.

Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования специальных белков-переносчиков синусоидальной и **канальцевой** мембран.

В основе развития **внутрипеченочного холестаза** лежат нарушения транспортных механизмов:

- нарушение синтеза транспортных белков или их функции под влиянием этиологических факторов;
- нарушение проницаемости мембран **гепатоцитов** и желчных канальцев;
- нарушение целостности канальцев.

При внепеченочном **холестазе** ведущая роль принадлежит нарушению оттока желчи и повышению давления в желчных протоках.

Вследствие указанных процессов наступает холестаз и компоненты желчи получают возможность в избытке поступать в кровь.

Независимо от причины холестаза важнейшую роль играет накопление желчных кислот, обладающих выраженными поверхностно-активными и **гепатотоксичными** свойствами. К ним относятся **ксенодезоксихолевая, литохолевая** и **дезоксихолевая** кислоты. Под влиянием этих желчных кислот происходит повреждение мембран митохондрий и уменьшение синтеза АТФ в **гепатоците**, повышается концентрация кальция в нем, стимулируются гидролазы, повреждающие **гепатоциты**.

В последние годы установлено, что эти желчные кислоты способствуют **апоптозу** — «запрограммированной клеточной смерти» гепатоцитов, а также aberrантной экспрессии антигенов **HLA II** класса на эпителиальных клетках желчных протоков. Последнее обстоятельство способствует развитию в дальнейшем аутоиммунных процессов против желчных протоков.

Патоморфология

Характерными **патоморфологическими** признаками холестаза являются:

- депозиты билирубина в **гепатоцитах, купферовских клетках**, в желчных канальцах;
- расширение и фиброз портальных трактов;
- пролиферация желчных протоков (в связи с **митогенным** эффектом желчных **кислот**);
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- **лимфогистиоцитарная** инфильтрация;
- некрозы гепатоцитов.

Клиническая картина

Зуд кожи и желтуха

Зуд кожи и желтуха появляются при весьма выраженном нарушении экскреторной функции **гепатоцитов**.

Зуд *кожи* при **холестатическом** синдроме обусловлен **прурито-генами**, синтезируемыми в печени, а также **эндогенными** опиатными соединениями, которые воздействуют на центральные **нейротрансмиттерные** механизмы. Вероятно, определенную роль в появлении кожного зуда играет накопление в крови желчных кислот и раздражение ими нервных окончаний кожи. Однако не существует строгой прямой корреляции между интенсивностью кожного зуда и уровнем желчных кислот в крови. Зуд кожи при синдроме холестаза может быть очень выраженным, даже мучительным, делает больных раздражительными, нарушает сон, заставляет постоянно почесываться. На коже определяются множественные расчесы, ссадины, которые могут инфицироваться, кожа утолщается, становится сухой (чему способствует и дефицит жирорастворимого витамина А, всасывание которого при холестазе нарушается).

Желтуха может появиться одновременно с **холестазом**, а иногда присоединяется позже. Основной причиной желтухи является нарушение экскреции билирубина и поступление его в кровь. Избыток билирубина в крови вызывает соответствующее прокрашивание кожи. При длительном синдроме холестаза желтуха может приобретать зеленоватый или темно-оливковый оттенок. Как правило, заметная **желтушность** кожи и видимых слизистых оболочек появляется при уровне билирубина в крови 50 мкмоль/л и выше.

В редких случаях, при так называемом диссоциированном холестазе, экскреция билирубина может не нарушаться, и желтуха отсутствует (С. Д. Подымова, 1993).

Ксантомы кожи

Ксантомы кожи — достаточно частый и характерный маркер холестаза. Ксантомы представляют собой плоские или несколько приподнятые над кожей образования желтого цвета мягкой консистенции. Они располагаются обычно вокруг глаз (в области верхнего века — **ксантелазмы**), в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди, спине. Ксантомы в виде бугорков могут располагаться на **разгибательной** поверхности крупных суставов, в области ягодиц. Возможно даже поражение **нервов**, оболочек сухожилий, костей. Ксантомы обусловлены задержкой **липидов** в организме, **гиперлипидемией** и отложением липидов в коже. Обычно **ксантомы** появляются при **гиперхолестеринемии**, превышающей 11 ммоль/л и существующей в течение 3 месяцев и более. При устранении причины холестаза и нормализации уровня холестерина ксантомы могут исчезать.

Ахолия кала и стеаторея

При синдроме **холестаза** кал становится обесцвеченным, белым (ахолия), что обусловлено отсутствием в нем **стеркобилиногена**, который не образуется в толстом кишечнике в связи с отсутствием поступления желчи в **12-перстную** кишку. Одновременно нарушается и всасывание жиров в тонком кишечнике (в связи с дефицитом желчных кислот), что приводит к **стеаторее** («жирный» кал). Резко выраженное и длительно существующее нарушение всасывания жиров способствует развитию похудения.

Дефицит жирорастворимых витаминов

При синдроме холестаза нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и появляются клинические признаки соответствующего гиповитаминоза.

Дефицит витамина D приводит к развитию так называемой печеночной **остеодистрофии**. Этому способствует также одновременное нарушение всасывания кальция в кишечнике. Печеночная **остеодистрофия** проявляется поражением костей, развитием диффузного **остеопороза**, для которого характерны боли в костях, в позвоночнике, легко появляющиеся переломы костей, особенно ребер, компрессионные переломы позвоночника.

В развитии остеопороза принимают участие не только дефицит витамина D и нарушение всасывания кальция в кишечнике, но и такие факторы, как гиперпродукция **паратгормона**, неадекватная секреция **кальцитонина**, уменьшение пролиферации остеобластов под влиянием избытка билирубина (см. гл. «**Остеопороз**»).

Дефицит витамина К проявляется снижением уровня протромбина в крови и геморрагическим синдромом.

Дефицит витамина Е проявляется нарушением функционирования мозжечка (мозжечковая атаксия), периферической полинейропатией (ощущение онемения, жжения в ногах, слабость мышц ног, снижение чувствительности и сухожильных рефлексов), дегенерацией сетчатки.

Клинические признаки дефицита витамина Е чаще всего наблюдаются у детей и значительно реже — у взрослых.

Дефицит витамина А проявляется сухостью и шелушением кожи (особенно в области ладоней) и нарушением зрения в темноте (снижение **темновой** адаптации — «куриная **слепота**»).

Образование камней в желчевыводящих путях

Образование камней в желчевыводящих путях может наблюдаться при длительном существовании холестаза. Клиническая и инструментальная диагностика — см. гл. «**Желчнокаменная болезнь**». Возможно осложнение желчнокаменной болезни бактериальным **холангитом**, основными симптомами которого являются боли в правом подреберье, лихорадка с ознобами, увеличение печени) — см. гл. «**Холангиты**».

Лабораторные данные

Синдром **холестаз** характеризуется повышением содержания в крови всех компонентов желчи (табл. 63).

Содержание билирубина в крови прогрессивно увеличивается обычно в течение первых 3 недель **холестаз**, преимущественно за счет **конъюгированной** фракции. При уменьшении выраженности холестаз уровень билирубина в крови начинает достаточно медленно понижаться в связи с тем, что за время существования холестаз в крови образуется **билиальбумин** (билирубин, связанный с альбумином).

Чрезвычайно характерно увеличение содержания в крови щелочной **фосфатазы**. Однако при оценке ее уровня в сыворотке крови следует учитывать, что он может быть увеличен не только при патологии **гепатобилиарной** системы. Щелочная **фосфатаза** попадает в кровь из четырех источников: печени, костной ткани, кишечника и плаценты.

Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови возможно при следующих физиологических состояниях:

- беременность (2-3 триместр), в основном за счет поступления фермента в кровь из плаценты;
- переливание плацентарного альбумина;
- подростковый период — за счет быстрого роста костей в длину

Уровень щелочной фосфатазы в крови повышается также при поражении костной ткани, связанном с:

- болезнью **Педжета**;
- рахитом;
- **почечно-тубулярной** остеомалицией;
- хронической почечной недостаточностью;
- **гиперпаратиреозом**;

Табл. 63. Основные лабораторные показатели холестаз

Показатель	Нормальное содержание в крови	Характер изменений при холестазе
Билирубин		
• общий	8-20,5 мкмоль/л	t
• конъюгированный	2-5,1 мкмоль/л	T
• неконъюгированный	63-154 мкмоль/л	N
Холестерин	4-8,5 ммоль/л	t
Желчные кислоты	2-6,8 мкмоль/л	t
Щелочная фосфатаза	0-5,13 ммоль/ч л	t
γ-Глутамил-транспептидаза	Мужчины — 15-106 мкмоль/мин л Женщины — 10-66 мкмоль/мин л	t
Лейцинаминопептидаза	8-22 МЕ/л	t
5-Нуклеотидаза	11-22 нмоль/с л	t

- **остеосаркомой;**
- метастазами **злокачественных** опухолей в кости;
- миеломной болезнью;
- переломами костей;
- асептическими костными некрозами.

Повышение активности щелочной **фосфатазы** в сыворотке крови наблюдается также при акромегалии (костная щелочная **фосфатаза**), аденоме поджелудочной железы, сердечной недостаточности (при нарушении функции печени), при ишемическом и язвенном колитах (кишечная щелочная **фосфатаза**), при лимфомах и лейкозах (вследствие поражения печени и костей).

Важно знать, что повышение активности щелочной фосфатазы в крови является высокочувствительным тестом не только при **холестазе**, но также при **гранулематозных** заболеваниях печени: **саркоидозе**, туберкулезе, а также при абсцессах и опухолях печени.

5-Нуклеотидаза располагается преимущественно в желчных капиллярах, мембранах **органелл гепатоцитов** и мембранах синусоидов. По сравнению со щелочной **фосфатазой**, **5-нуклеотидаза** более специфичный фермент, так как уровень его при заболеваниях костей и нормальной беременности не меняется.

Лейцинаминопептидаза является **протеолитическим** ферментом, **гидролизующим** аминокислоты, имеется во многих тканях, но наибольшее количество содержится в печени, в желчном эпителии. Лейцинаминопептидаза считается характерным маркером синдрома холестаза, уровень ее в крови при заболеваниях костей не повышается, но прогрессивно растет по мере увеличения срока беременности.

γ-Глутамилтранспептидаза (ГГТП) — высокочувствительный фермент, отражающий холестаз. Следует учитывать, что этот фермент содержится в печени, почках, поджелудочной железе. Его активность повышается также при алкогольном поражении печени, раке печени. Активность ГГТП во время нормальной беременности не повышается.

Повышение уровня липидов в крови — характерный признак холестаза. В крови увеличивается содержание холестерина, **триглицеридов** (преимущественно за счет фракции липопротеинов низкой плотности), **фосфолипидов**. Следует учитывать, что при чрезвычайно тяжелом поражении печени синтез холестерина в печени нарушен и поэтому **гиперхолестеринемии** может не быть.

Инструментальные данные

1. УЗИ печени и **желчевыводящих** путей: первоочередной метод исследования при синдроме холестаза, выявляет характерный признак блокады желчных путей — расширение желчных протоков над местом препятствия для оттока желчи (камень или сужение). При наличии камня или опухоли в области общего

желчного протока его ширина выше места препятствия — более 6 мм.

2. Эндоскопическая ретроградная **холангиография** (ЭРХГ): применяется после обнаружения расширения протоков при УЗИ. Этапы ЭРХГ включают **фибродуоденоскопию**, **канюлирование** большого дуоденального сосочка, введение контрастного вещества (**верографина**) в желчные и панкреатические ходы с последующей рентгенографией. ЭРХГ позволяет диагностировать опухоли и камни вне- и **внутрипеченочных** желчных путей, первичный склерозирующий холангит, для которого характерны стриктуры внутри- и внепеченочных ходов, чередующиеся с участками нормальных или несколько расширенных протоков.
3. Чрескожная чреспеченочная холангиография выполняется при невозможности ретроградного заполнения **желчевыводящих** путей. При использовании этого метода желчные протоки выявляются в направлении физиологического тока желчи и поэтому можно увидеть место обструкции желчных путей.
4. **Холесцинтиграфия** с **гемидиноуксусной** кислотой, меченой технием ^{99}Tc : позволяет локализовать уровень поражения — внутри- или внепеченочный.
5. **Пункционная** биопсия печени: может быть произведена после исключения **обструктивного** внепеченочного холестаза, а также при исключении наличия камней в печеночных протоках с помощью УЗИ и **холангиографии**. С помощью биопсии печени возможна диагностика различных вариантов гепатита, **холангита** (в частности первичного **склерозирующего холангита**).
6. **Магниторезонансная** холангиография: стала применяться в последние годы, ее диагностическая ценность аналогична **рентгеноконтрастной** холангиографии.

Наибольшие дифференциально-диагностические трудности возникают при **внутрипеченочном** холестазе. Важнейшее практическое значение в этой группе имеют острые и хронические гепатиты, протекающие с **холестатическим** синдромом, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, лекарственный **холестаз** (диагностируется на основании связи развития холестаза с приемом лекарств, улучшении после отмены этих препаратов).

К редким наследственным формам холестаза относятся синдром Саммерскилла и болезнь (синдром) **Байлера**.

Синдром Саммерскилла — доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз, характеризующийся повторными эпизодами **холестатической** желтухи, начиная с раннего детского возраста, и благоприятным течением (без исхода в цирроз печени).

Болезнь (синдром) Байлера — прогрессирующий **внутрипеченочный** семейный **холестаз**, обусловленный патологией гена на хромосоме XVIII, характеризуется фатальным течением с ранним формированием **билиарного** цирроза печени и летальным исходом.

Внутрипеченочный холестаз беременных — доброкачественное заболевание, развивающееся во время беременности, проявляющееся синдромом **холестаза**.

Патогенез заболевания обусловлен **повышением** секреции прогестерона, эстрогенов, плацентарных гормонов и высоким синтезом холестерина в печени. Не исключено, что беременность предрасполагает к появлению имевшихся ранее генетических дефектов секреции желчи. Внутрипеченочный холестаз беременных развивается в последние месяцы беременности и проявляется желтухой, кожным зудом и лабораторными признаками холестаза.

Гистологическое исследование печени выявляет **центролобулярный холестаз без некрозов гепатоцитов**.

В последние годы обсуждается **синдром «исчезающих желчных протоков»**. В него включены заболевания, характеризующиеся редукцией желчных протоков:

- первичный **билиарный** цирроз печени;
- первичный **склерозирующий холангит**;
- аутоиммунный холангит (соответствует по клинике и морфологическим проявлениям первичному **билиарному** циррозу печени, но отличается от него отсутствием **антимитохондриальных антител**);
- холангит известной этиологии (при **цитомегаловирусной** инфекции, **криптоспориidioзе**, на фоне **иммунодефицитных** состояний, в том числе при СПИДе);
- рецидивирующий бактериальный холангит при инфицировании кист **внутрипеченочных** протоков (при болезни **Кароли**);
- врожденная **атрезия** или гипоплазия **желчевыводящих** путей;
- холестаз при **муковисцидозе** и **саркоидозе**.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи, кала.
2. БАК: билирубин и его фракции, общий белок и белковые фракции, холестерин, **триглицериды**, **липопротеины**, щелочная **фосфатаза**, **5-нуклеотидаза**, **лейцинаминопептидаза**, **γ-глутамилтранспептидаза**, **аминотрансферазы**, желчные кислоты.
3. ИИ: содержание иммуноглобулинов, Т- и **В-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, циркулирующих иммунных комплексов, **антимитохондриальных** антител.
4. Анализ мочи на содержание билирубина и уробилина.
5. УЗИ органов брюшной полости.
6. Эндоскопическая ретроградная **холангиография** (при недостаточной информативности УЗИ).
7. **Магниторезонансная** холангиография.
8. Биопсия печени (для выяснения причины **внутрипеченочного холестаза**).

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Портальная гипертензия — повышение давления в бассейне воротной вены, вызванное нарушением кровотока различного происхождения и локализации — в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене (С. Д. Подымова, 1993).

Общие сведения о кровотоке в печени

Через печень ежеминутно протекает 1500 мл крови, при этом $\frac{2}{3}$ объема крови поступает через воротную вену и $\frac{1}{3}$ — через печеночную артерию.

В артериальное русло печени кровь поступает из общей печеночной артерии (а. *hepatica communis*), являющейся ветвью чревного артериального ствола (*truncus coeliacus*). Длина общей печеночной артерии составляет 3-4 см, диаметр 0.5-0.8 см.

Печеночная артерия непосредственно над привратником, не доходя 1-2 см до общего желчного протока, делится на **гастродуоденальную** (а. *gastroduodenalis*) и собственную печеночную (а. *hepatica propria*) артерии.

Собственная печеночная артерия проходит в печеночно-двенадцатиперстной связке, длина ее колеблется от 0.5 до 3 см, диаметр от 0.3 до 0.6 см. Далее собственная печеночная артерия делится на *правую и левую ветви* (это происходит непосредственно в воротах печени или до вступления в них). Левая печеночная артерия **кровоснабжает** левую, квадратную и хвостовую доли печени. Правая печеночная артерия кровоснабжает в основном правую долю печени и дает артерию к желчному пузырю.

Внутри печени ветви печеночной артерии дихотомически делятся и в конечных портальных трактах они представляют собой терминальные ветви (**артериолы**). Диаметр **артериолы** равен 10-15 мкм, стенка ее содержит эластические волокна, иногда — гладкие мышечные волокна в виде пучков. Таким образом, артериолы могут образовывать **прекапиллярные** сфинктеры. На периферии портального поля печеночные артериолы прободают пограничную пластинку и впадают непосредственно в синусоиды. Стенки **синусоидов** выстланы эндотелием. Синусоиды располагаются между балками (**трабекулами**) гепатоцитов. Ветви печеночной артерии отдают свою кровь синусоидам как на периферии, так и в центре долек.

Венозная система печени представлена приводящими и отводящими кровь венами. Основная приводящая вена — воротная. Отток крови из печени происходит по печеночным венам, впадающим в нижнюю полую вену.

Воротная вена (v. *portae*) начинается на уровне II поясничного позвонка сзади головки поджелудочной железы. Она включает два крупных ствола: v. *lienalis* и v. *mesenterica superior*, самые

крупные ее притоки — *v. coronaria ventriculi* и *v. mesenterica inferior*. Длина воротной вены 6-8 см, диаметр до 1.2 см; в ней нет клапанов, она собирает кровь от непарных органов брюшной полости. На уровне ворот печени воротная вена разделяется на правую ветвь, которая снабжает правую долю печени, и левую ветвь, снабжающую левую, хвостатую и квадратную доли печени.

Внутри печени *ветви воротной вены идут параллельно ветвям печеночной артерии, кровоснабжая* все доли и сегменты печени, распадаясь до портальных венул.

Портальная **венула** имеет диаметр 20-50 мкм, стенки ее образованы эндотелием, **базальной** мембраной и **адвентициальной** соединительной тканью, пучков гладких мышц нет.

Терминальная венула прободает паренхиматозную пограничную пластинку и впадает в печеночные синусоиды, которые содержат, таким образом, смешанную **артериально-венозную** кровь.

Отводящее (выносящее) венозное русло собирает венозную кровь из **синусоидов** в *центральные (терминальные) печеночные вены*, стенка которых состоит из эндотелия, ретикулиновых волокон и небольшого количества **коллагеновых** волокон.

Из терминальных печеночных венул кровь поступает в **сублобулярные** и **собираательные** вены, далее в правую срединную и левую печеночные вены, которые впадают в нижнюю полую вену ниже **того** места, где она проходит через отверстие в сухожильной части диафрагмы в грудную полость.

У места впадения в нижнюю полую вену печеночные вены запираются кольцевой мышцей.

Воротная вена связана многочисленными анастомозами с полыми венами (**порто-кавальные** анастомозы). Это анастомозы с венами пищевода и желудка, прямой кишки, околопупочными венами и венами передней брюшной стенки.

Воротная гемодинамика характеризуется постепенным перепадом от высокого давления в брыжеечных артериях до самого низкого давления в печеночных венах.

Давление крови в брыжеечных артериях составляет 120 мм **рт.** ст. Затем кровь поступает в сеть капилляров кишечника, желудка, поджелудочной железы, давление в этой сети 10-15 мм **рт.** ст. Из этой сети кровь поступает в венулы и вены, образующие воротную вену, где давление в норме составляет 5-10 мм **рт.** ст. Из воротной вены кровь поступает в **междольковые** капилляры, откуда попадает в систему печеночных вен и переходит в нижнюю полую вену. Давление в печеночных венах колеблется от 5 мм **рт.** ст. до нуля.

В норме давление в воротной вене составляет 5-10 мм **рт.** ст. или 70-140 мм **вод.** ст.

Согласно классическим представлениям, функционально-морфологической единицей печени является *печеночная долька*. Число печеночных долек равно 500 000. Поперечник дольки равен 0.5-2 мм.

Центр гексагональной печеночной долики — печеночная (центральная) вена, а на периферии расположено портальное поле. Паренхима долек образована **радиально** расположенными балками (**трабекулами**) **гепатоцитов**, сходящимися к центральной (печеночной) вене. Между балками расположены **синусоиды**, по которым течет смешанная **артерио-венозная** кровь, поступающая из воротной вены и **печеночной** артерии.

У места **отхождения** синусоида от конечной ветви воротной вены и у впадения его в центральную вену имеются **гладкомышечные** сфинктеры, регулирующие поступление крови в печеночную дольку.

Синусоиды представляют собой **внутриорганный (внутрипеченочный)** капиллярную сеть. Синусоиды — это видоизмененные кровеносные капилляры, необычно широкие (диаметр 7-21 мкм), выстланные эндотелием.

Классификация

Портальная гипертензия связана с наличием препятствия оттоку крови. В соответствии с локализацией препятствия току крови выделяют **следующие формы портальной гипертензии**.

1. **Предпеченочная (подпеченочная) форма** — препятствие локализуется в стволе воротной вены или ее крупных ветвях.
2. **Внутрипеченочная** — препятствие (блок) на уровне **внутрипеченочных** разветвлений воротной вены, т.е. в самой печени. Внутрипеченочная портальная гипертензия в зависимости от отношения места блокирования к печеночным синусоидам подразделяется на **постсинусоидальную, синусоидальную и пресинусоидальную**.
3. **Постпеченочная (надпеченочная)** — нарушение оттока крови на уровне **внеорганных (внепеченочных)** стволов печеночных вен или в нижней полой вене **проксимальнее** места впадения в нее.
4. **Смешанная форма** — нарушение кровотока локализовано как в самой печени, так и во внепеченочных отделах воротной или печеночных вен.

Gamado (1981), Sherlock (1985) предложили принимать во внимание не только область сосудистого **блока**, но и данные катетеризации печеночной вены. *Катетеризация печеночной вены дает представление о синусоидальном давлении.*

Сердечный катетер проводят через локтевую вену, затем в правые отделы сердца, нижнюю полую вену и, наконец, в одну из печеночных вен до заклинивания в небольшой **внутрипеченочной** вене, при этом на кончик катетера передается синусоидальное венозное давление.

Портальное венозное давление определяется при катетеризации или пункции основного ствола воротной вены.

На основании градиента между заклиненным печеночным венозным давлением и портальным венозным давлением **внутрипеченочная портальная гипертензия** делится на:

- *пресинусоидальную форму* — заклиненное печеночное венозное (или синусоидальное) давление нормальное или ниже портального давления;
- *синусоидальную форму* — при этом заклиненное венозное давление выше или равняется портальному;
- *постсинусоидальную форму* — заклиненное венозное печеночное давление повышено, портальное давление повышено незначительно или нормальное.

Этиология

Основные причины портальной **гипертензии** представлены по С. Д. Подымовой и Н. Б. Кубадзе (1993) с изменениями.

А. Предпеченочная (подпеченочная) портальная гипертензия.

І. Увеличение портального венозного кровотока:

- **артериовенозная** фистула;
- **спленомегалия**, не связанная с заболеваниями печени;
- **каверноматоз** воротной вены.

ІІ. Тромбоз или окклюзия портальных или селезеночных вен.

Б. Внутрипеченочная портальная гипертензия

І. Заболевания печени.

Острые:

- алкогольный гепатит;
- алкогольная жировая печень;
- фульминантный вирусный гепатит.

Хронические:

- алкогольные заболевания печени;
- хронический активный гепатит;
- первичный **билиарный** цирроз;
- вирусный цирроз;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- **гемохроматоз**;
- недостаточность **α_1 -антитрипсина**;
- **криптогенный** цирроз;
- **идиопатическая** портальная гипертензия;
- заболевания печени, вызванные мышьяком, **винилхлоридом**, солями меди;
- врожденный фиброз печени;
- **шистозоматоз**;
- **саркоидоз**;

- облитерация **внутрипеченочных** разветвлений печеночных вен, связанная с лечением **цитостатиками**;
- метастатическая карцинома;
- узелковая регенераторная гиперплазия печени;
- фокальная узелковая гиперплазия.

В. Постпеченочная портальная гипертензия

I. Заболевания печеночных **венул** и вен, нижней полой вены:

- врожденное мембранозное **заращение** нижней полой вены;
- **веноокклюзионная** болезнь;
- тромбоз печеночных вен (болезнь и синдром **Бадда-Киари**);
- тромбоз нижней полой вены;
- дефекты развития нижней полой вены;
- опухолевое **сдавление** нижней полой и печеночной вены.

II. Заболевания сердца:

- **кардиомиопатия**;
- заболевания сердца с поражением клапанов;
- **констриктивный** перикардит.

Патогенез

Основными патогенетическими факторами портальной гипертензии являются следующие:

1. Механическое препятствие оттоку крови.

При подпеченочной и постпеченочной портальной гипертензии препятствие току крови обусловлено тромбозом, облитерацией или **сдавлением** извне крупных сосудов (воротной вены, печеночных вен).

Постсинусоидальный **внутрипеченочный** блок обусловлен облитерацией терминальных ветвей печеночной вены или **сдавлением** их узлами регенерации, **центролобулярным** образованием фиброзной ткани (например, гиалиновым центральным склерозом при хроническом алкогольном гепатите и т.д.). Нарушение тока крови в печеночных синусоидах обусловлено разрастанием соединительной ткани внутри дольки печени, пролиферацией **эндотелиоцитов**.

Пресинусоидальный внутрипеченочный блок связан с инфильтрацией и фиброзом в портальных и **перипортальных** участках.

2. Увеличение кровотока в портальных венах.

Это может быть обусловлено затруднением оттока крови из печени по печеночным венам, наличием **артерио-венозных** фистул, миелопролиферативными заболеваниями, циррозом печени и т.д.

3. Увеличение **резистентности** (сопротивления) портальных сосудов.

В портальной венозной системе нет клапанов и любые **струк-**

турные изменения в ней вызывают повышение давления. У больных циррозом печени сопротивление току крови может увеличиваться в разных отделах **внутрипеченочного** сосудистого русла.

Увеличение сосудистой **резистентности** обусловлено наличием узлов регенерации, которые сдавливают печеночные и портальные вены, а также образованием коллагена вокруг **синусоидов**, терминальных печеночных **венул**, нарушением архитектоники печени.

4. *Образование **коллатералей** между бассейном воротной вены и системным кровотоком.*

Развитие этих анастомозов является следствием портальной **гипертензии**.

При **предпеченочной** портальной гипертензии развиваются порто-портальные анастомозы. Они восстанавливают ток крови из отделов портальной системы, расположенных ниже блока, во **внутрипеченочные** ветви портальной вены.

При **внутрипеченочной** и **надпеченочной** портальной гипертензии развиваются **порто-кавальные** анастомозы, которые обеспечивают отток крови из системы воротной вены в бассейны верхней и нижней полых вен в обход печени.

Особенно большое значение имеют анастомозы в области **кардиального** отдела желудка и пищевода, так как кровотоке из этих вен является тяжелым осложнением портальной гипертензии.

5. *Развитие асцита — важнейшего симптома портальной гипертензии — обусловлено следующими факторами:*

- повышенной лимфопродукцией в печени в связи с блокадой оттока венозной крови из печени. Лимфа просачивается через лимфатические сосуды капсулы печени прямо в брюшную полость или поступает через лимфатические протоки в области ворот печени в грудной проток. Пропускная способность грудного лимфатического протока становится недостаточной и возникает лимфатический застой, способствующий **выпотеванию** жидкости в брюшную полость;
- падением коллоидно-осмотического давления плазмы, что связано с нарушением синтеза белка в печени; снижение коллоидно-осмотического давления способствует выходу воды во **внесосудистое** пространство, т.е. в брюшную полость;
- повышением активности **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы;
- нарушением функции почек (снижение почечного кровотока, **клубочковой** фильтрации, усиление **реабсорбции** натрия) в связи с нарушением венозного оттока от почек или снижением притока крови к почкам;
- повышением содержания в крови эстрогенов в связи с уменьшением их разрушения в печени; эстрогены обладают **антидиу-**

ретическим эффектом.

Более подробно о механизме образования асцита см. в гл. «Цирроз печени».

6. **Спленомегалия** — является следствием портальной гипертензии. **Спленомегалия** обусловлена застойными явлениями, а также разрастанием в селезенке соединительной ткани и гиперплазией клеток **ретикуло-гистиоцитарной** системы.
7. Портальная **гипертензия** с развитием **порто-кавальных** анастомозов постепенно приводит к *печеночной (порто-системной) энцефалопатии*.

Клиническая картина и инструментальные данные

1. Наиболее ранние симптомы портальной гипертензии: *метеоризм* («ветер перед **дождем**»), *чувство переполненности кишечника, тошнота, боли по всему животу, снижение аппетита*.
2. Как правило, имеются «*симптомы плохого питания*» (плохо выраженная подкожная клетчатка, сухая кожа, атрофия мускулатуры).
3. *Расширение вен брюшной стенки*, просвечивающих сквозь кожу в области пупка и в боковых частях живота. При выраженной циркуляции крови по **параумбиликальным** венам или самой пупочной вене вокруг пупка образуется венозное сплетение («голова **медузы**»).
4. При **прогрессировании** портальной гипертензии развивается **асцит** (он наиболее характерен для **внутрипеченочной** портальной гипертензии), кроме того, *отеки на ногах, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, прямой кишки, возможны носовые кровотечения*.
5. **Спленомегалия** различной степени выраженности (в зависимости от характера заболевания, вызвавшего развитие портальной гипертензии). Она часто сопровождается развитием **гиперспленизма** (синдром **панцитопении**: анемия, лейкопения, **тромбоцитопения**).
6. **Гепатомегалия** различной степени выраженности (в зависимости от причины, приведшей к развитию портальной гипертензии). Печень плотна, иногда болезненна, край ее острый. При циррозе печени она бугристая, прощупываются узлы регенерации (эти случаи необходимо дифференцировать с раком печени).
7. При длительно существующей и выраженной портальной гипертензии развивается портальная **энцефалопатия**, что проявляется головными болями, головокружением, снижением памяти, нарушением формулы сна (бессонница ночью, сонливость днем), при выраженной энцефалопатии появляются галлюцинации, бред, неадекватное поведение **больных**, неврологические признаки поражения центральной нервной системы

Механизм развития энцефалопатии см. в гл. «Печеночная энцефалопатия».

Различные формы портальной **гипертензии** (в зависимости от локализации блока) имеют свои *клинические особенности*.

Надпеченочная форма портальной гипертензии характеризуется:

- ранним развитием асцита, не **поддающегося** диуретической терапии;
- значительной **гепатомегалией** при относительно небольшом увеличении селезенки;
- выраженными болями в области печени.

Подпеченочная форма портальной гипертензии имеет следующие особенности:

- основные симптомы — **спленомегалия, гиперспленизм**;
- печень обычно не увеличена;
- подпеченочная портальная **гипертензия** обычно развивается медленно, в дальнейшем наблюдаются многократные **пищеводно-желудочные** кровотечения.

Внутрипеченочная форма портальной гипертензии имеет следующие отличительные клинические признаки:

- ранними симптомами являются упорный **диспептический** синдром, метеоризм, периодический понос, похудание;
- поздняя симптоматика: значительная спленомегалия, варикозное расширение вен с возможным кровотечением, асцит, гиперспленизм;
- при преобладании **гепатолиенального** типа **внутрипеченочной** гипертензии боль локализуется в **эпигастрии** и особенно в левом подреберье, при лапароскопии выявляются застойные вены в большой кривизне желудка и селезенке, при ФЭГДС варикозные вены обнаруживаются даже в высоких отделах пищевода;
- при преобладании **кишечно-мезентериального** типа внутрипеченочной портальной гипертензии боль локализуется вокруг пупка, в подвздошных областях или в области печени; при лапароскопии обнаруживаются застойные вены преимущественно в зоне диафрагмы, печени, круглой связки, кишок. При эзофагоскопии варикозные вены в пищеводе выражены нерезко.

Инструментальные данные

1. **УЗИ** признаки портальной гипертензии:

- увеличение диаметра воротной, селезеночной вен и недостаточное расширение портальной вены во время вдоха. Диаметр воротной вены на выдохе в норме не превышает 10 мм, на вдохе — 12 мм. Если диаметр воротной вены больше 12 мм на выдохе и почти не реагирует увеличением диаметра на вдохе —

это несомненный признак портальной гипертензии. Диаметр селезеночной вены на выдохе в норме до 5-8 мм, на вдохе — до 10 мм. Расширение диаметра селезеночной вены более 10 мм — достоверный признак портальной гипертензии;

- увеличение диаметра верхней брыжеечной вены; в норме диаметр ее на вдохе до 10 мм, на выдохе — до 2-6 мм. Увеличение диаметра верхней брыжеечной вены и отсутствие увеличения его на вдохе — более достоверный признак портальной гипертензии, чем увеличение диаметра воротной и селезеночной вен;
 - **реканализация** пупочной вены;
 - определяются **порто-кавальные, гастро-ренальные** анастомозы.
2. **Спленоманометрия** — выполняется после пункции селезенки иглой диаметром 0.8 мм, которую затем соединяют с водным манометром. В норме давление не превышает 120-150 мм **водн. ст.** (8.5-10.7 мм **рт. ст.**). Давление 200-300 мм.водн.ст. свидетельствует об умеренной портальной гипертензии, 300-500 мм **водн. ст.** и выше говорит о значительной гипертензии.
3. **Гепатоманометрия** — выполняется после пункции печени, независимо от положения иглы в печени давление около синусоидов отражает давление в портальной системе. **Внутрипеченочное** давление в норме составляет 80-130 мм **водн. ст.**, при ЦП — возрастает в 3-4 раза.
4. **Портоманометрия** — непосредственное измерение давления в воротной системе (воротной вене) можно произвести во время **лапаротомии**, а также при проведении **трансумбиликальной портографии**. При этом через **бужированную** пупочную вену вводится катетер до воротной вены. Условно выделяют **портальную гипертензию** умеренно выраженную (портальное давление 150-300 мм **водн. ст.**) и резко выраженную (портальное давление выше 300 мм **водн. ст.**).
5. Портоманометрия заканчивается **портогепатографией** — через катетер в портальную вену вводится контрастное вещество, при этом можно сделать суждение о состоянии сосудистого русла в печени и наличии **внутрипеченочного** блока.
6. **Спленопортография** выполняется после **спленоманометрии**, через катетер в селезенку вводится контрастное вещество. Спленопортография дает представление о состоянии **сплено-портального** русла: его проходимости, разветвлении сосудов системы воротной вены и печени, наличии анастомозов между венами селезенки и диафрагмы. При **внутрипеченочном** блоке на **спленопортограмме** видны лишь основные стволы ветвления воротной вены. При **внепеченочном** блоке Спленопортография позволяет выяснить его расположение.

7. **Гепатовенография и кавография** имеют решающее значение в распознавании синдрома **Бадда-Киари** (см. далее).
8. **Эзофагоскопия и гастроскопия** — позволяют выявить варикозно расширенные вены пищевода и желудка (у 69% больных), что является достоверным признаком портальной **гипертензии**.
9. **Эзофагография** — выявление варикозных венозных узлов пищевода с помощью рентгеноскопии и рентгенографии. При этом варикозно расширенные вены пищевода определяются в виде округлых просветлений в форме цепочки или ветвящихся полосок. Одновременно можно видеть и расширение вен в **кардиальном** отделе желудка. Исследование надо проводить с густой бариевой взвесью в положении больного на спине.
10. **Ректороманоскопия** выявляет варикозные расширения вен при развитии **коллатералей** по **мезентерико-геморроидальному** пути. Под слизистой оболочкой прямой и сигмовидной кишок видны варикозно расширенные вены диаметром до 6 мм.
11. **Селективная артериография (целиакография и др.)** применяется редко, обычно перед хирургическим вмешательством. Метод позволяет сделать вывод о состоянии кровотока в печеночной артерии.
12. Рентгенография брюшной полости способствует выявлению асцита, **гепато- и спленомегалии, кальцификации** печеночной и селезеночной артерий, **кальцификатов** в основном стволе или ветвях воротной вены.

Клинические особенности основных **этиологических** форм портальной гипертензии

Увеличение портального венозного кровотока

1. **Артерио-венозные фистулы.**

Артерио-венозные фистулы бывают врожденными и приобретенными. Врожденные фистулы наблюдаются при наследственной геморрагической **телеангиэктазии**.

Приобретенные артерио-венозные аневризмы образуются вследствие **травмы, биопсии печени, разрыва аневризмы печеночной или селезеночной артерии**. Иногда артерио-венозные аневризмы сопутствуют **гепатоцеллюлярной карциноме**.

При **артерио-венозных** фистулах наблюдается соединение печеночной артерии и воротной вены или селезеночной артерии и селезеночной вены. Наличие фистул обуславливает повышенное поступление крови в портальную систему. Клинически у больного определяются симптомы портальной гипертензии. У $\frac{1}{3}$ больных имеются боли в животе.

Основной метод диагностики артерио-венозных фистул — ангиография.

2. Спленомегалия, не связанная с заболеваниями печени.

В этом случае портальная гипертензия обусловлена миелопролиферативными заболеваниями, прежде всего **миелофиброзом** (сублейкемическим миелозом).

Основными диагностическими критериями **миелофиброза** являются:

- выраженная **спленомегалия** и реже **гепатомегалия**;
- лейкоцитоз с **нейтрофильным** сдвигом, нередко с выраженным омоложением формулы (появление **миелобластов, миелоцитов**);
- анемия;
- **гипертромбоцитоз** (тромбоциты функционально неполноценны);
- **трехростковая** метаплазия кроветворения в селезенке, печени (экстрамедуллярный **гемопоэз**);
- выраженный фиброз костного мозга в **трепанобиоптате** из подвздошной кости;
- сужение костномозгового канала, утолщение кортикального слоя на рентгенограммах костей таза, позвонков, ребер, длинных трубчатых костей.

Более подробно см. гл. «**Миелофиброз**».

3. Каверноматоз воротной вены.

Этиология и патогенез этого заболевания неизвестны. Многие специалисты считают его врожденным, другие — приобретенным (рано возникающий тромбоз воротной вены с последующей ее **реканализацией**). При этом заболевании воротная вена представляет собой кавернозную ангиому или сеть многочисленных сосудов малого калибра. Заболевание проявляется в детском возрасте синдромом портальной гипертензии или тромбозом воротной вены, осложняется кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, инфарктом кишечника, печеночной комой. Прогноз неблагоприятен, продолжительность жизни с момента появления клинических признаков портальной гипертензии — 3-9 лет.

Основным методом диагностики **каверноматоза** воротной вены является ангиография.

Тромбоз либо окклюзия воротной или селезеночной вен

В зависимости от локализации тромбоза воротной вены (**пилетромбоза**) выделяют **корешковый (радикулярный) тромбоз**, при котором поражается селезеночная вена или (реже) другие вены, впадающие в общий ствол; **стволовой** — с закупоркой воротной вены на участке между впадением селезеночной вены и **воротной** вены, и **терминальный** — при локализации тромбов в ветвях воротной вены внутри печени.

Основные причины пилетромбоза:

- цирроз печени (при нем происходит замедление кровотока в портальной вене); цирроз печени обнаруживается у 25% больных с **пилетромбозом** (Boyer, 1990);
- повышение свертываемости крови (**полицитемия, мислотромбоз, тромботическая тромбоцитемия**, состояние после **спленэктомии**, прием оральных контрацептивов и др.);
- **сдавление** воротной вены извне (опухоли, **кисты**, лимфоузлы);
- **флебосклероз** (как следствие воспаления стенки вены при врожденном портальном стенозе);
- воспалительный процесс в воротной вене (**пилефлебит**), иногда вследствие перехода воспаления с **внутрипеченочных** желчных ходов (**холангит**), поджелудочной железы, при сепсисе (особенно часто при пупочном сепсисе у **детей**);
- повреждение стенки воротной вены при травме (в частности, во время операций на органах брюшной полости);
- первичный рак печени (**паранеопластический** процесс), рак головки поджелудочной железы (сдавление воротной вены);
- в 13-61% всех случаев тромбоза воротной вены причина его неизвестна (**идиопатический пилетромбоз**).

Основные симптомы острого пилетромбоза

- чаще наблюдается при **полицитемии**, циррозе печени, после **спленэктомии**
- сильнейшие боли в животе;
- кровавая рвота;
- коллапс;
- быстро развивается асцит (иногда геморрагический);
- печень не увеличена; если острый тромбоз воротной вены возникает у больного ЦП, то имеется **гепатомегалия**;
- желтуха отсутствует;
- в крови лейкоцитоз с **нейтрофильным** сдвигом;
- при присоединении тромбоза **мезентериальных** артерий возникают инфаркты кишечника с картиной острого живота;
- при тромбозе селезеночной вены появляются боли в левом подреберье и увеличение селезенки.

Исход чаще всего летальный.

Подозрение на острый пилетромбоз должно возникнуть, если после травмы живота, операций на печени и портальной системе внезапно появляется портальная гипертензия.

Прогноз при остром **пилетромбозе** плохой. Полная закупорка воротной вены ведет к смерти в течение нескольких дней от **желудочнокишечного** кровотечения, инфаркта кишечника, острой **печеночно-клеточной** недостаточности.

Хронический пилетромбоз течет длительно — от нескольких месяцев до нескольких лет. Характерны следующие *клинические проявления*.

- признаки основного заболевания;
- боли различной интенсивности в правом подреберье, эпигастрии, селезенке;
- **спленомегалия**;
- увеличение печени не характерно, за исключением случаев **пилетромбоза** на фоне цирроза печени;
- **желудочнокишечные** кровотечения (иногда это первый симптом пилетромбоза);
- асцит (у части больных);
- тромбоз воротной вены на фоне цирроза печени характеризуется внезапным развитием асцита, других признаков портальной гипертензии и резким ухудшением функции печени.

Диагноз пилетромбоза подтверждается данными **спленопортографии**, реже с помощью УЗИ.

Особенность диагностики *идиопатического тромбоза воротной вены*: при лапароскопии выявляется неизменная печень при хорошо развитых **коллатералях**, асците, увеличенной селезенке.

Прогноз при **пилетромбозе** неблагоприятный. Больные погибают от **желудочнокишечных кровотечений**, инфарктов кишечника, печеночно-почечной недостаточности.

Острый тромбофлебит воротной вены (пилефлебит) — гнойный воспалительный процесс в области всей воротной вены или отдельных ее участков. Как правило, пилефлебит является осложнением воспалительных заболеваний органов брюшной полости (аппендицит, неспецифический язвенный колит, **пенетрирующая** язва желудка или **12-перстной** кишки, деструктивный холецистит, холангит, туберкулез кишечника и др.) или малого таза (эндометрит и др.).

Основные *клинические проявления*:

- резкое ухудшение состояния больного на фоне основного заболевания;
- лихорадка с потрясающими ознобами и проливными **потоми**, температура тела достигает **40°C**;
- интенсивные схваткообразные боли в животе, нередко в правых верхних отделах;
- как правило, наблюдается рвота, часто поносы;
- печень увеличена, болезненна;
- у 50% больных имеется спленомегалия;
- умеренная желтуха;
- лабораторные данные — ОАК: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; увеличение СОЭ; БАК: **гипербилирубинемия**, повышение активности **аминотрансфераз**, увеличение

содержания **γ -глобулинов**, фибриногена, **серомукоида**, **гаптоглобина**, **сиаловых кислот**;

- при **канюлировании** пупочной вены обнаруживается гной в портальной системе.

Заболевания печени

Диагностика заболеваний печени, перечисленных выше, как причины портальной **гипертензии**, производится на основе соответствующей симптоматики.

Идиопатическая портальная гипертензия (нецирротический портальный фиброз) — заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся портальной **гипертензией** и **спленомегалией** без обструкции портальных вен, изменения внепеченочной сосудистой сети и выраженного поражения печени.

Этот синдром впервые описан **Banti** в 1882 г. Патогенез портальной гипертензии неизвестен. **Спленомегалия** при этом заболевании не первична, как предполагал **Banti**, а является следствием портальной гипертензии. Во **внутрипеченочных** портальных венах наблюдаются микротромбы и склероз.

Основные *клинические проявления и инструментальные данные*:

- **спленомегалия**;
- асцит;
- желудочные кровотечения;
- печеночные пробы нормальные или изменены мало, печеночная недостаточность развивается в поздней стадии;
- в **биоптатах** печени выявляется **перипортальный** фиброз, возможно отсутствие гистологических изменений (при этом должны быть обязательно обнаружены портальные тракты);
- отсутствие признаков портального или селезеночного тромбоза по данным ангиографии;
- нормальное или незначительно повышенное заклиненное печеночное венозное давление, высокое давление в воротной вене по данным катетеризации или пункции воротной вены.

Идиопатическая портальная гипертензия может развиваться у больных системной склеродермией, аутоиммунной гемолитической анемией, зобом **Хашимото**, хроническим нефритом.

Прогноз **идиопатической** портальной гипертензии считается сравнительно хорошим, 50% больных живут 25 лет и более от начала болезни.

Узелковая регенераторная гиперплазия печени — изменения печени (диффузные или очаговые) неизвестной этиологии, характеризующиеся появлением узелков, состоящих из **пролиферирующих** гипертрофированных **гепатоцитов**, не окруженных фиброзной тканью.

Отсутствие фиброза — характерный признак заболевания, позволяющий дифференцировать его с циррозом печени.

Основные симптомы:

- асцит;
- **спленоmegалия**;
- кровотечение из **варикозно** расширенных вен пищевода и желудка;
- печень незначительно увеличена, поверхность **мелкозернистая**;
- функциональные пробы печени изменены очень мало;
- портальное давление резко повышено;
- портальная **гипертензия** имеет **пресинусоидальный** характер; заклиненное печеночное венозное давление нормальное или незначительно повышено;
- в печеночных **биоптатах** отмечается пролиферация **гепатоцитов** без развития фиброзной ткани.

Патогенез портальной гипертензии при этом заболевании не ясен. **Вероятно**, имеет место компрессия портальных вен и увеличение селезеночного кровотока. Часто узелковая гиперплазия печени наблюдается при ревматоидном артрите, системных заболеваниях крови.

Фокальная узелковая гиперплазия — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся **появлением** в паренхиме печени узелков размерами 2-8 мм, расположенных преимущественно у ворот печени. Одновременно обнаруживается гипоплазия главного ствола воротной вены.

Узелки сдавливают нормальную ткань печени и способствуют развитию **пресинусоидальной** портальной гипертензии. Функциональные пробы печени изменены мало.

Заболевания печеночных венул и вен, нижней полой вены

Болезнь Бадда-Киари — первичный **облитерирующий** эндофлебит печеночных вен с тромбозом и последующей их окклюзией.

Этиология заболевания неизвестна. Не исключается роль аутоиммунных механизмов.

При болезни Бадда-Киари выявляется разрастание внутренней оболочки печеночных вен, начинающееся вблизи их устьев или в нижней полой вене вблизи места впадения печеночных вен, иногда процесс начинается в мелких **внутрипеченочных** ветвях печеночных вен. Выделяют острую и хроническую формы заболевания.

Острая форма имеет следующую симптоматику:

- внезапно появляется интенсивная боль в **эпигастрии** и правом подреберье;
- внезапно появляется рвота (нередко кровавая);
- быстро увеличивается печень;
- быстро (в течение нескольких дней) развивается асцит с большим содержанием белка в асцитической жидкости (до 40 г/л); нередко асцит геморрагический;

- при вовлечении в процесс нижней полой вены наблюдаются отеки ног, расширение подкожных вен в области живота и грудной клетки;
- высокая температура тела;
- $U^{1/2}$ больных нерезко выраженная желтуха;
- имеется умеренная **спленомегалия**, но она не всегда определяется в связи с наличием асцита.

Больной обычно погибает в первые дни болезни от острой печеночной недостаточности.

Таким образом, острую форму болезни **Бадда-Киари** можно заподозрить при наличии постоянной интенсивной боли в животе и быстром развитии портальной **гипертензии**, **гепатомегалии** и печеночной недостаточности.

Хроническая форма болезни Бадда-Киари наблюдается у 80-85% больных, при **этом** имеется неполная закупорка печеночных вен.

Симптоматика болезни:

- в ранних стадиях процесса возможны **субфебрильная** температура тела, преходящие боли в животе, **диспептические** расстройства;
- через 2-4 года появляется развернутая клиника заболевания со следующими проявлениями: **гепатомегалия**, печень плотная, болезненная, возможно формирование истинного цирроза печени;
- расширенные вены на передней брюшной стенке и груди;
- выраженный асцит;
- кровотечение из варикозных вен пищевода, геморроидальных вен;
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз, увеличение уровня у-глобулина в сыворотке крови;
- в **биоптатах** печени — выраженный венозный застой (при отсутствии сердечной **недостаточности**), картина цирроза печени;
- достоверными диагностическими методами являются **веногепатография** и нижняя **кавография**.

Заболевание заканчивается тяжелой печеночной недостаточностью. Продолжительность жизни составляет от 4-6 месяцев до 2 лет.

Синдром Бадда-Киари — вторичное нарушение оттока венозной крови из печени при ряде патологических **состояний**, не связанных с изменением собственных сосудов печени. Однако в настоящее время появилась тенденция пользоваться термином «синдром Бадда-Киари» для обозначения затрудненного **оттока** венозной крови из печени, причем независимо от причины блокада должна лежать на пути от печени к правому предсердию (**Koster, Ouwendijk, Wilson, 1996**). Согласно такому определению предполагается выделять 4 вида синдрома Бадда-Киари в зависимости от места и механизма **блокады**:

- первичные нарушения печеночных вен;
- **сдавление** печеночных вен доброкачественными или злокачественными разрастаниями;
- первичная **патология** нижней полой вены;
- первичные нарушения печеночных **венул**.

В табл. 64 приведены основные причины синдрома **Бадда-Киари** (Koster, **Ouwendijk**, Wilson, 1996).

Табл. 64. Причины синдрома **Бадда-Киари**

Место обструкции	Причина
Правое предсердие	Констриктивный перикардит
Обструкция нижней полой вены	«Паутина»¹ Рост опухоли Системная красная волчанка
Первичные нарушения печеночных вен	Миелопролиферативные заболевания Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Антифосфолипидный синдром Нарушение свертывания (гиперкоагуляция) крови Использование оральных контрацептивов Беременность Болезнь Бехчета , саркоидоз , язвенный колит
Доброкачественная компрессия печеночных вен	Абсцесс печени Гематома
Злокачественное прорастание печеночных вен	Гепатоцеллюлярная карцинома Метастазы опухоли
Первичные нарушения печеночных венул	Состояние после пересадки костного мозга Облучение печени Употребление с чаем пирролизидин-алкалоидов Прием цитостатических препаратов

¹ В странах Востока синдром Бадда-Киари часто бывает обусловлен первичным поражением нижней полой вены в форме мембранозной обструкции (**«паутина»**), при этом часто обнаруживают хроническую инфекцию вирусом гепатита В

Клиническая картина синдрома и болезни Бадда-Киари сходны. В клинической картине следует учитывать также симптомы основного заболевания, являвшегося причиной синдрома Бадда-Киари.

В последние годы для диагностики синдрома Бадда-Киари вместо **инвазивных (кавография, биопсия печени)** стали использовать неинвазивные (эхография, компьютерная томография, ядерно-резонансная томография) методы исследования.

При подозрении на синдром Бадда-Киари рекомендуется начинать с УЗИ печени и цветной **доплер-эхографии**. Если при **доплер-эхографии** получены данные о нормальном состоянии вен печени, диагноз синдрома Бадда-Киари исключается. С помощью эхографии диагноз синдрома Бадда-Киари может быть поставлен в 75% случаев.

При неинформативности УЗИ следует прибегать к компьютерной томографии с использованием контраста или к магнитно-резонансной томографии.

Если указанные **неинвазивные** методы не позволяют поставить диагноз, используют **кавографию**, флебографию печеночных вен или биопсию печени.

Вено-окклюзионная болезнь возникает вследствие острой закупорки мелких и средних ветвей печеночных вен без поражения более крупных венозных стволов.

Этиология неизвестна. В некоторых случаях играет роль интоксикация гелиотропом (Узбекистан, Таджикистан, Казахстан, **Киргизстан**, Армения, Краснодарский край, Афганистан, Иран). Иногда причиной болезни может быть воздействие ионизирующей радиации.

Гистологически в печени выявляются следующие изменения:

- **нетромботическая** облитерация мельчайших разветвлений печеночных вен, застой в центре печеночных долек, локальная атрофия и некроз гепатоцитов;
- при **подострых** и хронических формах развивается **центролобулярный фиброз**, в последующем цирроз печени.

Заболевание обычно развивается в возрасте от 1 до 6 лет.

Выделяют острую, **подострую** и хроническую формы.

Острая форма характеризуется:

- острыми болями в правом подреберье;
- тошнотой, рвотой, нередко кровавой;
- асцитом (развивается через 2-4 недели от начала болезни);
- **гепатомегалией**;
- умеренной желтухой;
- **спленомегалией**;
- значительной потерей массы тела.

$\frac{1}{3}$ больных погибает от **печеночно-клеточной** недостаточности, у $\frac{1}{3}$ формируется цирроз печени, $\frac{1}{3}$ выздоравливает через 4-6 недель.

Подострая форма характеризуется:

- гепатомегалией;
- асцитом;
- умеренными изменениями функциональных проб печени;

В дальнейшем заболевание принимает хроническое течение. *Хроническая форма* протекает как цирроз печени с портальной гипертензией.

Болезнь и синдром Крювелье-Баумгартена

Болезнь и синдром **Крювелье-Баумгартена** встречаются редко и могут быть причиной портальной гипертензии.

Болезнь **Крювелье-Баумгартена** — сочетание врожденной гипоплазии воротной вены, атрофии печени и незаращения пупочной вены.

Основные проявления болезни:

- расширенные подкожные венозные коллатерали стенки живота («саруп **medusae**»);
- определяемый **аускультативно** венозный шум выше пупка, он усиливается, если больной поднимает голову от подушки; шум может восприниматься **пальпаторно** и исчезать при надавливании ладонью выше пупка;
- **спленомегалия** и синдром **гиперспленизма** (панцитопения);
- боли в **эпигастрии** и правом подреберье;
- **желудочнокишечные** кровотечения;
- упорный метеоризм;
- асцит;
- высокое давление в портальной вене (определяется с помощью **спленопортометрии**).

Прогноз неблагоприятный. Больные умирают от желудочно-кишечных кровотечений или печеночной недостаточности.

Синдром Крювелье-Баумгартена — сочетание незаращения пупочной вены (**реканализации**) и портальной гипертензии не врожденного, а приобретенного характера.

Основными причинами синдрома являются:

- цирроз печени;
- облитерация или **эндофлебит** печеночных вен.

Синдром Крювелье-Баумгартена чаще наблюдается у женщин молодого возраста. Клинические проявления синдрома те же, что при болезни Крювелье-Баумгартена, но в отличие от последней, наблюдается увеличение печени.

ЖЕЛТУХА

Желтуха — желтое окрашивание кожи и слизистых оболочек, связанное с накоплением в них билирубина вследствие **гипербилирубинемии**. Возникновение желтухи всегда связано с нарушением обмена билирубина.

Основной источник билирубина — гемоглобин. Он превращается в билирубин в клетках **ретикуло-гистиоцитарной** системы, главным образом в печени, селезенке, костном мозге. За сутки распадается примерно **1%** эритроцитов и из их гемоглобина образуется 10-300 мг билирубина. Приблизительно **20%** билирубина образуется не из гемоглобина зрелых эритроцитов, а из других **гемосодержащих** веществ — этот билирубин называется **шунтовым** или ранним. Он образуется из гемоглобина распадающихся в костном мозге **эритробластов**, незрелых **ретикулоцитов**, из миоглобина, тканевых **цитохромов**, **каталаз**, **триптофанпирролазы** печени.

Образующийся билирубин поступает в кровь. Так как он нерастворим в воде при физиологическом pH крови, для транспортировки в крови он связывается с носителем — главным образом, альбумином.

Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина: захват билирубина **из** крови **гепатоцитами**, связывание билирубина с **глюкуроновой** кислотой и выделение связанного (**конъюгированного**) билирубина из **гепатоцитов** в желчные капилляры. Перенос билирубина из плазмы в **гепатоцит** происходит в печеночных синусоидах. Свободный (непрямой, **неконъюгированный**) билирубин отщепляется от альбумина в **цитоплазменной** мембране, внутриклеточные протеины **гепатоцита** захватывают билирубин и ускоряют его перенос в гепатоцит.

Поступив в гепатоцит, **непрямой (неконъюгированный)** билирубин переносится в мембраны **эндоплазматической** сети, где связывается с глюкуроновой кислотой под влиянием фермента **УДФ-глюкуронилтрансферазы**. Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что делает возможным переход его в желчь, фильтрацию в почках и обеспечивает быструю (прямую) реакцию с **диазореактивом** (прямой, **конъюгированный**, связанный билирубин). Существует два типа конъюгированного билирубина: **диглюкуронид** и **моноглюкуронид** (на 1 молекулу билирубина приходится, соответственно, 2 или 1 молекулы глюкуроновой кислоты).

Далее билирубин выделяется из печени в желчь с помощью **цитоплазматических** мембран **билиарного** полюса гепатоцита, **лизосом** и аппарата **Гольджи**. Экскреция билирубина из гепатоцита в желчь находится под контролем гормонов гипофиза и щитовидной железы. Билирубин в желчи входит в состав **макромолекулярных**

агрегатов (мицелл), состоящих из холестерина, **фосфолипидов**, желчных кислот и незначительного количества белка.

Билирубин поступает в кишечник и под действием бактериальных **дегидрогеназ** превращается в **уробилиногеновые** тела: **α -уробилиноген**, **i -уробилиноген**, и **l -уробилиноген (стеркобилиноген)**. Основное количество **уробилиногена** из кишечника выделяется с калом в виде **стеркобилиногена**, на воздухе превращающегося в **стеркобилин**. Часть уробилиногена всасывается через стенку кишечника и попадает в воротную вену, затем в **печень**, где расщепляется. Часть уробилиногена из крови поступает в почки и выделяется в виде уробилина с мочой.

Нормальное содержание билирубина в крови: **общий** — **0.5-20.5 мкмоль/л**; **конъюгированный (прямой)** — **0-4.3 мкмоль/л**; **неконъюгированный (непрямой)** — **0-16.2 мкмоль/л**;

Видимая желтуха появляется при **билирубинемии** 34 мкмоль/л. Раньше всего желтуха появляется на склерах, на небе и под языком. При осмотре можно различить следующие оттенки желтухи:

- **оранжево-красный (rubinicterus)** или **шафраново-желтый** при печеночной (паренхиматозной) желтухе;
- **лимонно-желтый (flavinicterus)** при **надпеченочной** (гемолитической) **желтухе**;
- **зеленый (verdinicterus)** при **подпеченочной** (механической) желтухе;
- **темно-оливковый (icterus melas)** при очень длительном холеста-зе.

Следует помнить о ложной желтухе вследствие **нарушения** обмена каротина и отложения его в коже (при сахарном диабете, гипотиреозе, чрезмерном употреблении моркови, апельсинов), а также желтое окрашивание кожи за счет акрихина, риванола. В этих случаях нет **желтушности** склер, а желтыми становятся преимущественно ладони и подошвы.

Выделяют следующие виды желтух:

1. **Надпеченочная** (гемолитическая).
2. **Печеночная** (паренхиматозная).
3. **Подпеченочная** (механическая).

При надпеченочной желтухе первично поражается **эритропоэтическая** система, имеют место повышенный распад эритроцитов, гиперпродукция билирубина и недостаточный захват его печенью.

При печеночной желтухе патологический процесс локализуется в гепатоцитах, **холангиолах**, имеется изолированное или комбинированное нарушение захвата, конъюгации и экскреции билирубина из клеток печени.

При подпеченочной желтухе патологический процесс локализуется во **внепеченочных** желчных протоках, нарушается выделение билирубина через желчные протоки с поступлением его в

кровь, а также имеется снижение экскреции пигмента из **гепатоцитов**.

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха

Надпеченочная желтуха обусловлена чрезмерным образованием билирубина, превышающим способность печени к его выведению. Печень способна **метаболизировать** и выделять в желчь билирубин в количестве, в 3-4 раза превышающем его продукцию в нормальных условиях. При превышении способности печени метаболизировать весь билирубин развивается Надпеченочная желтуха. При этом, несмотря на то, что печень **метаболизирует** билирубина больше, чем в норме, все избыточное его количество из крови не может быть удалено, в крови повышается уровень свободного (**неконъюгированного**) билирубина.

*Основные черты **надпеченочной** (гемолитической) желтухи:*

- **желтушность** склер и кожи, как правило, умеренная, имеет **лимонно-желтый** оттенок;
- одновременно имеется бледность кожи (из-за анемии);
- кожный зуд и расчесы тела отсутствуют;
- боли в области печени возникают редко, обычно только при **калькулезе** желчного пузыря;
- увеличение печени, как правило, **незначительное**;
- значительное увеличение селезенки при хроническом течении процесса;
- анемия различной степени выраженности;
- выраженный **ретикулоцитоз** в периферической крови;
- снижение осмотической стойкости эритроцитов;
- функциональные пробы печени (содержание в крови АсАТ, АлАТ, ЩФ, протромбина, холестерина; тимоловая, сулемовая пробы) нормальны;
- **гипербилирубинемия** редко превышает 85.5 мкмоль/л, преобладает не прямой (несвязанный, **неконъюгированный**) билирубин;
- в моче резко увеличено содержание уробилина, отсутствует билирубин;
- наблюдается **плейохромия** (резкое окрашивание в темный цвет кала за счет большого количества **стеркобилина**);
- при хроническом гемолизе развивается **калькулез** желчевыводящих путей, что может проявляться желчной коликой. Камни выявляются на **холецистограммах** и при УЗИ **желчевыводящих** путей;
- **пункционная** биопсия выявляет вторичный **гемосидероз** печени;
- продолжительность жизни эритроцитов укорочена (по данным исследований с ^{51}Cr).

Основные причины возникновения **надпеченочной** желтухи и диагностика заболеваний, ее вызывающих, изложены в гл. «Гемолитическая анемия».

Печеночная (паренхиматозная) желтуха

В основе печеночной желтухи лежит повреждение **гепатоцитов**, желчных капилляров, нарушение захвата, конъюгации и экскреции билирубина клетками печени, а также его **регургитация** (обратное поступление в кровь). В настоящее время в зависимости от уровня, на котором происходят нарушения метаболизма и транспорта билирубина печеночную желтуху подразделяют на **гепатоцеллюлярную** и **постгепатоцеллюлярную**, а **гепатоцеллюлярную** — дополнительно на **премикросомальную**, **микросомальную** и **постмикросомальную**.

В основе **премикросомальной** желтухи лежит нарушение захвата билирубина **гепатоцитом**, затрудненное отщепление его от альбумина и нарушение соединения с **цитоплазматическими протеинами**.

В патогенезе **микросомальной** желтухи ведущую роль играет нарушение конъюгации билирубина с **глюкуроновой** кислотой в гладкой **цитоплазматической** сети, вследствие чего в крови нарастает уровень свободного (непрямого, **неконъюгированного**) билирубина.

Постмикросомальная гепатоцеллюлярная желтуха возникает наиболее часто. Первичным ее патогенетическим звеном является нарушение экскреции связанного билирубина в желчь и поступление его из **гепатоцита** в **кровь**, вследствие этого в крови нарастает фракция связанного (прямого, **конъюгированного**) билирубина. При этом может подавляться и захват билирубина и его транспорт, поэтому возможно одновременное повышение и неконъюгированного билирубина.

Постгепатоцеллюлярная печеночная желтуха наблюдается при **внутрипеченочном** холестазе. Ее первичное патогенетическое звено — возврат связанного билирубина в кровь из **внутрипеченочных** желчных ходов.

Наиболее частые причины печеночной желтухи представлены в табл. 65.

Диагностика указанных заболеваний изложена в соответствующих главах.

*Основные черты **печеночной** (паренхиматозной) желтухи:*

- желтуха имеет красноватый оттенок (**rubinicterus**);
- нередко (при хроническом гепатите и циррозе печени) имеются малые печеночные признаки (**пальмарная** эритема, гинекомастия, атрофия яичек, сосудистые звездочки, **карминово-красные** губы);

Табл. 65. Основные причины печеночной желтухи

Патогенетические варианты	Заболевания
1 Нарушения захвата и экскреции билирубина, регургитация его в кровь	Острые и хронические гепатиты, циррозы печени , гепатозы
2 Нарушения выделения билирубина в желчь, регургитация его в кровь (постгепатоцеллюлярная желтуха, внутрипеченочный холестаз)	Холестатический гепатит, холангит , билиарный цирроз печени, идиопатический доброкачественный рецидивирующий холестаз (болезнь Саммерскилла), рецидивирующий холестаз беременных , наследственные пигментные гепатозы (синдромы Дабина-Джонсона и Ротора)
3 Нарушение конъюгации билирубина	Наследственные пигментные гепатозы (синдромы Жильбера, Криглера-Найяра), хронический гепатит, цирроз печени

- может отмечаться кожный зуд и обнаруживаться следы расчесов на коже;
- признаки портальной **гипертензии** (асцит, «caput medusae») при циррозе печени в выраженной его стадии;
- увеличение печени;
- увеличение селезенки (не всегда); может быть умеренно выраженная анемия;
- отсутствуют признаки гемолиза, осмотическая стойкость эритроцитов в норме;
- содержание билирубина в крови увеличено, в основном, за счет конъюгированного (прямого) билирубина;
- выражен синдром цитолиза (резко повышено содержание в крови **аминотрансфераз**, **органоспецифических** ферментов печени — **фруктозо-1-фосфатаальдозазы**, аргиназы, **орнитинкарбамоилтрансферазы**);
- в моче на высоте желтухи может определяться билирубин, затем он исчезает;
- уробилин в моче на высоте желтухи не определяется, потом появляется и вновь исчезает;
- пункционная биопсия печени и лапароскопия выявляют признаки гепатита или цирроза печени.

*Особенности **постгепатоцеллюлярной** печеночной желтухи (внутрипеченочного холестаза):*

- интенсивная желтуха;
- упорный кожный зуд;
- часто имеются **ксантелазмы**, **ксантомы**;
- характерен высокий уровень в крови биохимических маркеров холестаза: **ЩФ**, **γ-ГТП**, **5-нуклеотидазы**, холестерина, **β-ЛП**, желчных кислот, меди;
- высокая степень **гипербилирубинемии** в основном за счет прямого (конъюгированного) билирубина;

- отсутствие уробилина в моче;
- ахолия кала;
- стаз желчи во **внутрипеченочных** желчных ходах по данным **пункционной** биопсии.

Подпеченочная (механическая) желтуха

В основе подпеченочной (механической) желтухи лежит нарушение оттока желчи по внепеченочным желчным протокам вследствие нарушения их проходимости. Следовательно, имеет место нарушение выделения связанного (**конъюгированного**) билирубина через внепеченочные желчные протоки и его **регургитация** (обратное поступление в кровь). Регургитация желчи происходит вначале на уровне внутрипеченочных желчных протоков в связи с повышением давления в **билиарном** дереве, а затем и на уровне **гепаточитов**.

Причины подпеченочной желтухи:

- **обтурация** печеночного и общего желчного протоков (**камни**, опухоль, паразиты, воспаление слизистой протока с последующим склерозированием);
- **сдавление** печеночного и общего желчного протоков извне (опухоль головки поджелудочной железы, желчного пузыря, увеличенные лимфатические узлы, кисты поджелудочной железы, **склерозирующий** хронический панкреатит);
- сдавление общего желчного протока послеоперационными рубцами, спайками;
- **атрезия** (гипоплазия) **желчевыводящих** путей;
- обтурация крупных внутрипеченочных желчных протоков (при **эхинококкозе** печени, первичном и метастатическом раке печени, врожденных кистах).

Клиника и диагностика желчнокаменной болезни изложена в соответствующей главе.

Основные черты подпеченочной (механической) желтухи:

- наиболее часто встречается у лиц старше 40 лет, как правило, чаще всего это желтуха опухолевого происхождения («40%») и вследствие желчнокаменной болезни (**≈30-40%**);
- развитию желтухи предшествует боль. При желчнокаменной болезни боль острая, приступообразная, локализуется в правом подреберье, **иррадиирует** в область правой половины шеи, плеча, руки, лопатки. Нередко боли подобного характера отмечаются неоднократно, после чего появляется желтуха.

При желтухе опухолевого **генеза** боль возникает задолго до желтухи, локализуется в основном в **эпигастрии**, в подреберьях, может быть менее интенсивной, довольно часто имеет постоянный характер. У 20% больных боли могут отсутствовать;

- характерно наличие **диспептических** расстройств.
Диспептические расстройства (тошнота, рвота) имеют при доброкачественной желтухе кратковременный характер, т.е. возникают незадолго до появления желтухи; при желтухе, обусловленной злокачественной опухолью они длительно существуют в **преджелтушном** периоде.
Отсутствие аппетита при доброкачественной механической желтухе появляется незадолго до желтухи, при злокачественной — отсутствие аппетита длительное, возникает задолго до желтухи;
- снижение массы тела более характерно для злокачественной подпеченочной желтухи и мало характерно для доброкачественной;
- температура тела повышена; при доброкачественной желтухе за счет инфекции желчных путей, при злокачественной — за счет самого опухолевого процесса;
- резко выражен кожный зуд;
- имеется выраженная желтуха зеленоватого оттенка;
- при выраженном и длительном **холестазе** отмечается значительное увеличение печени;
- селезенка не увеличена;
- подпеченочная желтуха, вызванная опухолью **панкреатодуоденальной** зоны сопровождается увеличением желчного пузыря (симптом **Курвуазье**), реже этот симптом бывает и при доброкачественной желтухе (камень в **ductus choledochus**);
- **гипербилирубинемия** резко выражена за счет прямого (конъюгированного) билирубина;
- уробилин в моче отсутствует;
- **стеркобилин** в кале отсутствует (ахолия кала);
- билирубин определяется в моче;
- синдром цитолиза (повышение в крови **АлАТ**, печеночноспецифических ферментов, **альдолазы**) в начале желтухи может отсутствовать, но затем возможно его появление, но в менее выраженной форме, чем при печеночной желтухе;
- регистрируются лабораторные признаки **холестаза**: повышение в крови **ЩФ**, **γ-ГТП**, холестерина, желчных кислот, **5-нуклеотидазы**, **лейцинаминопептидазы**;
- УЗИ выявляет камни в **желчевыводящих** путях или опухоль **панкреатодуоденальной** зоны. При холестазе выявляются признаки **эхографического** синдрома **билиарной гипертензии** — расширение общего желчного протока (более 8 мм) при внепеченочном холестазе; расширение **внутрипеченочных** желчных протоков в виде звездчатых **“желчных озер”**. (О. И. Яхонтова и соавт., 1998)

Основные клинические проявления злокачественных опухолей, вызывающих подпеченочную желтуху

Рак головки поджелудочной железы

При раке этой локализации желтуха наблюдается в **80-90%** случаев. Характерные клинические признаки рака головки поджелудочной железы следующие:

- заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте старше 40 лет;
- до появления желтухи больных беспокоят снижение аппетита, боли в верхней половине живота (они постепенно приобретают постоянный характер), похудание, зуд кожи;
- у 10% больных желтуха появляется без какой-либо другой предшествующей субъективной и объективной симптоматики;
- желтуха интенсивная, имеет все признаки, характерные для подпеченочной желтухи; появившись, она быстро нарастает и приобретает зеленовато-серый или темно-оливковый цвет;
- у 30-40% больных положителен симптом **Курвуазье** — пальпируется большой и безболезненный желчный пузырь, что обусловлено полным закрытием общего желчного протока и скоплением желчи в пузыре;
- определяется увеличение печени в связи с застоем желчи; при метастазировании опухоли в печень последняя становится бугристой;
- в далеко зашедших случаях прощупывается опухоль в эпигастрической области;
- характерны анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение температуры тела;
- при полипозиционном рентгенологическом исследовании желудка и 12-перстной кишки выявляются смещения, вдавления и деформация этих органов, расширение петли 12-перстной кишки, инфильтрация и изъязвление стенки;
- **дуоденография** в условиях искусственной гипотонии (заполнение 12-перстной кишки через дуоденальный зонд после предварительного внутривенного введения 2 мл 0.1%-раствора атропина сульфата) выявляет **вдавление** на внутренней стенке 12-перстной кишки (обусловлено увеличением головки поджелудочной железы), **двухконтурность** медиальной стенки;
- УЗИ, компьютерная и **магниторезонансная** томография выявляют опухоль в области головки поджелудочной железы;
- сканирование поджелудочной железы с радиоактивным **⁷⁵Se-метионином** выявляет очаговый дефект накопления изотопа в области головки;
- ретроградная **панкреатохолангиография** — сравнительно точный метод диагностики рака поджелудочной железы. С помощью гибкого **дуоденофиброскопа** контрастное вещество через

специальный катетер вводят в главный панкреатический проток и его разветвления, затем делают рентгенограммы, на которых выявляются «обрывы» (незаполнение) протоков и очаги опухолевой инфильтрации, деструкция основных ходов главного панкреатического протока.

Рак фатерова соска

Для рака большого дуоденального (фатерова) соска характерны следующие особенности:

- заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте 50-69 лет;
- появлению желтухи предшествует похудание больных;
- развитие желтухи происходит постепенно, без болей и без резкого нарушения общего состояния. При дальнейшем **прогрессировании** заболевания появляются боли в верхней половине живота;
- желтуха имеет все черты постпеченочной (механической), однако в начальном периоде она может быть неполной и в моче наряду с билирубином определяется уробилин;
- нередко желтуха характеризуется рецидивирующим (волнообразным) течением, периоды усиления желтухи сменяются периодами ее уменьшения. Снижение интенсивности желтухи объясняется уменьшением отека и воспаления в области опухоли или ее распадом;
- увеличивается печень;
- появляется симптом **Курвуазе**;
- изъязвившаяся опухоль может осложниться кишечным кровотечением;
- рентгеноскопия **12-перстной** кишки выявляет **изменения**, характерные для опухоли фатерова соска: дефект наполнения или стойкую, грубую деформацию стенки 12-перстной кишки;
- карцинома большого дуоденального соска выявляется при **дуоденоскопии**. Во время эндоскопии производится биопсия участков слизистой оболочки для уточнения диагноза.

Для постановки диагноза могут быть использованы УЗИ, компьютерная и **магниторезонансная** томография.

Рак желчного пузыря

Рак желчного пузыря приводит к развитию **подпеченочной** желтухи при распространении опухолевого процесса на печень и **желчевыводящие** пути (общий печеночный проток, холедох). Как правило, рак желчного пузыря возникает на фоне предшествовавшего хронического **калькулезного** или **некалькулезного** холецистита. У большинства больных на ранних стадиях заболевание протекает **малосимптомно**. У некоторых больных ранними признаками могут быть боли в области желчного пузыря, отрыжка горьким, **ощущение** горечи во рту. Указанные симптомы трудно отличить от

банальных проявлений **калькулезного** холецистита. **Анорексия**, падение массы тела, подпеченочная (**обтурационная**) желтуха, прощупываемая плотная опухоль в области желчного пузыря являются признаками далеко зашедшего опухолевого процесса.

Для **диагностики** рака желчного пузыря большую роль играют УЗИ, компьютерная и **магниторезонансная** томография.

Первичный рак печени

Для первичного рака печени характерна следующая клиническая и **лабораторно-инструментальная** симптоматика:

- заболевание чаще развивается у мужчин, преимущественно в возрасте 40-50 лет;
- развитию рака обычно предшествует цирроз печени;
- больных беспокоит нарастающая общая слабость, похудание, отсутствие аппетита, боли в правом подреберье постоянного характера; высокая температура тела с ознобами;
- развивается стойкая интенсивная желтуха; она чаще всего носит **подпеченочный** (механический) характер в связи со сдавлением **внутрипеченочных** желчных путей, сопровождается кожным зудом;
- **гепатомегалия** резко выражена, печень увеличивается очень быстро, поверхность ее бугристая, консистенция очень плотная («каменистая **печень**»);
- стойкий асцит, рефрактерный к терапии, у многих больных он развивается одновременно с появлением желтухи;
- возможны эпизоды спонтанной гипогликемии, часто она неоднократно рецидивирует, может протекать тяжело, возможно развитие **гипогликемической** комы;
- лабораторные данные: анемия (однако возможен и **эритроцитоз** в связи с **тем**, что опухоль может продуцировать **эритропоэтин**), лейкоцитоз, увеличение СОЭ; **гипербилирубинемия** с преимущественным увеличением содержания в крови **конъюгированного** билирубина; нормо- или гипогликемия; повышение содержания в крови **аланиновой аминотрансферазы**, щелочной **фосфатазы**, желчных **кислот**, характерно обнаружение в крови **α -фетопротеина**;
- УЗИ, компьютерная и магниторезонансная томография, радиоизотопное сканирование печени обнаруживают очаговое поражение печени.

Дифференциальная диагностика желтух представлена в табл. 66.

Табл. 66. Дифференциальная диагностика желтух

Показатели	Надпеченочная желтуха	Печеночная		Камни общего желчного и печеночного протоков	Рак общего желчного протока
		печеночно- клеточная	внутри- печеночный холестаз		
Возраст	Любой, чаще молодой	Любой	Любой	Преимущественно средний	Преимущественно средний и пожилой
Боль в области печени	Отсутствует	Незначительная, в остром периоде выраженная	Незначительная, в остром периоде выраженная	Интенсивная, приступообразная	Выраженная, неп- должительная
Лихорадка	Отсутствует	Может быть в острой стадии	Может быть в острой стадии	Кратковремен- ная, 1-2дня	Рецидивирующая
Продромальный период	Отсутствует	Может быть слабость, боль в области печени	Может быть слабость, боль в области печени	Отсутствует	Боль может предшест- вовать желтухе
Кожный зуд	Отсутствует	Не характерен	Выраженный	Часто интенсив- ный	Часто интенсивный
Печень	Нормальных размеров или незначительно увеличена	Всегда увеличена	Всегда увеличена	Обычно не уве- личена, иногда увеличена	Иногда увеличена
Селезенка	Увеличена	Часто увеличена	Может быть увеличена	Не увеличена	Не увеличена
Билирубинурия	Отсутствует	Имеется, иногда отсутствует	Имеется	Имеется	Переменяющаяся
Уробилинурия	Незначительная	Имеется	Отсутствует	Часто отсутствует	Отсутствует

Табл. 66. Дифференциальная диагностика желтух (продолжение)

Показатели	Надпеченочная желтуха	Печеночная		Камни общего желчного и печеночного протоков	Рак общего желчного протока
		печеночно- клеточная	внутри- печеночный холестаз		
Содержание пигмента в кале	Резко повышено (плейохромия)	Нормальное	Понижено или отсутствует (ахолия)	Отсутствует (ахолия)	Отсутствует (ахолия)
Билирубинемия	Неконъюгирован- ная (повышение не более, чем в 3-5 раз)	Различной степе- ни, конъюгиро- ванная и не- конъюгирован- ная	Различной степе- ни, преимущест- венно конъюги- рованная	Резко выражен- ная с преобла- данием конъю- гированной	Резко выраженная с преобладанием конъюгированной
Содержание холестерина в крови	Нормальное	Нормальное или пониженное	Нормальное или повышенное	Нормальное или повышенное	Нормальное или повышенное
Активность щелочной фосфатазы в крови	Соответствует норме	Повышена, реже — нормальная	Повышена	Повышена	Резко повышена
Показатели тимоловой пробы	Нормальные	Повышены	Повышены	В ранних стадиях (до 1-1.5 меся- цев) нормаль- ные, затем по- вышенные	В ранних стадиях (до 1-1.5 месяцев) нор- мальные, затем по- вышенные
Содержание ала- ниновой амини- нотрансферазы в крови	Нормальное	Повышено	Повышено	Часто повышено	Нормальное, иногда повышено
Эффект глюко- кортикоидов	Отсутствует	Положительный	Положительный	Отсутствует	Отсутствует

Рак поджелудочной железы , дуоденального соска	Сдавление желчных протоков опухолью извне
Преимущественно средний и пожилой	Любой
Выраженная, непродолжительная	Чаще отсутствует
Рецидивирующая	Чаще отсутствует
Боль может предшествовать желтухе	Отсутствует
Часто интенсивный	Часто умеренный
Иногда увеличена	Чаше увеличена
Не увеличена	Иногда увеличена
Перебежающая	Часто отсутствует
Периодически отсутствует	Часто отсутствует

> Рак поджелудочной железы, дуоденального соска	Сдавление желчных протоков опухолью извне
Периодически отсутствует	Часто отсутствует
Перебежающая, периодически резко выраженная с преобладанием конъюгированной	Резко выраженная с преобладанием конъюгированной
Часто нормальное или повышенное	Нормальное
Резко повышена	Повышена
В ранних стадиях нормальные , затем повышенные	В ранних стадиях нормальные, затем повышенные
Нормальное, иногда повышено	Может быть повышено
Отсутствует	Отсутствует

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Анализ мочи на билирубин, уробилин.
3. Анализ кала на **стеркобилин**.
4. Определение содержания в крови билирубина и его фракций, **аланиновой** и аспарагиновой **аминотрансфераз**, щелочной **фосфатазы**, **органоспецифических** ферментов печени (**фруктозо-1-фосфатальдолазы**, **орнитинкарбамоилтрансферазы**, аргиназы), общего белка и белковых фракций, холестерина, **триглицеридов**, **липопротеинов**, **меди**, железа, **γ-глутамилтранспептидазы**, мочевины, протромбина.
5. Определение в крови серологических маркеров вирусов гепатита В, С, D.
6. УЗИ **печени**, **желчевыводящих** путей, поджелудочной железы, почек.
7. ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и дуоденального соска при подозрении на рак.
8. Компьютерная томография печени, поджелудочной железы.
9. Эндоскопическая ретроградная **холангио-панкреатография**, если ФЭГДС не выявила патологии.
10. При подозрении на рак поджелудочной железы рекомендуется селективная ангиография.
11. Лапароскопия в тех случаях, когда вышеперечисленные мероприятия не позволили поставить диагноз.

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический **некалькулезный** (бескаменный) холецистит — хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание желчного пузыря, сочетающееся с **моторно-тоническими** нарушениями (**дискинезиями**) **желчевыводящих** путей и изменениями физико-химических свойств и биохимического состава желчи (дисхолией). Продолжительность болезни более 6 месяцев.

Хронический бескаменный холецистит (ХБХ) — широко распространенное заболевание желчевыводящих путей, встречается с частотой 6-7 случаев на 1000 населения. Женщины болеют ХБХ в 3-4 раза чаще, чем мужчины.

Этиология

Бактериальная инфекция

Бактериальная инфекция — один из важнейших этиологических факторов ХБХ. Источниками инфекции могут быть заболевания носоглотки и придаточных пазух носа (хронические тонзиллиты, синуситы); полости рта (стоматиты, **гингивиты**, пародонтоз); системы мочевого выделения (циститы, пиелонефриты); половой системы (простатиты, уретриты); гинекологические заболевания (**аднекситы**, эндометриты); инфекционные заболевания кишечника; вирусные поражения печени.

Инфекция проникает в желчный пузырь тремя путями:

- гематогенным (из большого круга кровообращения по печеночной артерии, от которой отходит пузырная артерия);
- восходящим (из кишечника); проникновению инфекции этим путем способствует недостаточность сфинктера **Одди**, желудочная **гипосекреция**, синдромы **мальдигестии** и **мальабсорбции**);
- лимфогенным (по лимфатическим путям из кишечника, половой сферы, печеночных и **внутрипеченочных** путей).

Наиболее частыми возбудителями, вызывающими хронический холецистит, являются кишечная палочка и энтерококк (преимущественно при восходящем пути инфицирования желчного пузыря); стафилококки и стрептококки (при гематогенном и лимфатическом путях проникновения инфекции); очень редко протей, палочки брюшного тифа и паратифа, дрожжевые грибки. В **10%** случаев причиной хронического холецистита являются вирусы гепатита В и С, о чем свидетельствуют клинические наблюдения и данные морфологического исследования желчного пузыря, подтверждающие возможность развития хронического холецистита после перенесенного острого вирусного гепатита В и С (С. Д. Подымова,

1984). Довольно часто причиной ХБХ является проникновение в желчный пузырь смешанной микрофлоры.

Паразитарная инвазия

Я. С. Циммерман (1992) указывает на возможную роль **описторхоза** в развитии ХБХ. **Описторхозом** могут поражаться как желчный пузырь, так и печеночная ткань с развитием **внутрипеченочного** холестаза и реактивного воспаления. В редких случаях причиной ХБХ является аскаридоз.

До сих пор нет единого мнения о роли лямблий в развитии ХБХ. А. Л. Мясников, Н. Л. **Дехкан-Ходжаева** считали лямблиоз возможной причиной ХБХ. **Ф. И. Комаров** (1976) считает, что **лямблионосительство** — это заболевание, протекающее на субклиническом уровне. Лямблии могут вызывать снижение защитных сил организма, функциональные нарушения **желчевыводящих** путей, в 4-5 раз увеличивают патогенные свойства кишечной палочки. Многие исследователи считают, что роль лямблий в этиологии хронического холецистита сомнительна, так как лямблии в желчи не могут существовать долго, они погибают. Не исключено, что лямблии, обнаруженные в пузырной и печеночной желчи, происходят из двенадцатиперстной кишки. Я. С. Циммерман (1992) считает, что **лямблиозного** холецистита не существует. Убедительных морфологических данных о проникновении лямблий в стенку желчного пузыря нет, и это является главным аргументом против лямблиозного холецистита.

Но это не означает, что лямблии совершенно не играют роли в развитии ХБХ. Вероятно, более правильно считать, что лямблии способствуют развитию хронического холецистита.

Дуоденобилиарный рефлюкс

Дуоденобилиарный рефлюкс развивается при хроническом дуоденальном стазе с повышением давления в **12-перстной** кишке, недостаточности сфинктера **Одди**, хроническом панкреатите. При развитии **дуоденобилиарного** рефлюкса происходит заброс дуоденального содержимого с активированными панкреатическими ферментами, что приводит к развитию небактериального «ферментативного», «химического» холецистита (**Т. В. Шаак**, 1974).

Кроме того, **дуоденобилиарный** рефлюкс способствует застою желчи и проникновению инфекции в желчный пузырь.

Аллергия

Известно, что пищевые и бактериальные аллергены могут вызвать развитие хронического холецистита, что подтверждается морфологически обнаружением в стенке желчного пузыря признаков воспаления и **эозинофилов** при отсутствии в то же время бактериальной инфекции (**токсико-аллергический** холецистит).

Хронические воспалительные заболевания органов пищеварения

Хронические гепатиты, циррозы печени, хронические заболевания кишечника, поджелудочной железы очень часто осложняются развитием хронического холецистита, т. к. способствуют во-первых, проникновению в желчный пузырь инфекции, во-вторых, включению патогенетических факторов хронического холецистита (см. далее). Особенно важную роль играют заболевания холедоходуоденопанкреатической зоны.

Острый холецистит

Перенесенный ранее острый холецистит может в ряде случаев приводить в дальнейшем к развитию хронического холецистита.

Предрасполагающие факторы

Развитию хронического холецистита способствуют следующие факторы:

1. Застой желчи, что может быть обусловлено:
 - дискинезиями **желчевыводящих** путей, в первую очередь, **гипомоторно-гипотоническим** вариантом;
 - ожирением и беременностью (при этих состояниях повышается **внутрибрюшное** давление и усложняется отток желчи из желчного **пузыря**);
 - психоэмоциональными стрессовыми ситуациями (при этом развиваются **дискинезии желчевыводящих** путей);
 - нарушением режима питания (прием пищи способствует опорожнению желчного пузыря, редкие приемы пищи predisполагают к застою желчи в пузыре); злоупотребление жирной и жареной пищей вызывает спазмы сфинктеров **Одди** и **Люткенса** и гипертоническую дискинезию желчевыводящих путей;
 - отсутствием или недостаточным содержанием в пище растительной клетчатки (грубых волокон), которые, как известно, способствуют разжижению желчи и опорожнению желчного пузыря;
 - гипокинезией;
 - врожденными аномалиями желчного пузыря.
2. Рефлекторные влияния со стороны органов брюшной полости при развитии в них воспалительного процесса (хронический панкреатит, колит, гастрит, язвенная болезнь и др.). Это ведет к развитию дискинезии желчевыводящих путей и застою желчи в желчном пузыре.
3. **Дисбактериоз** кишечника. При **дисбактериозе** кишечника создаются благоприятные условия для проникновения инфекции восходящим путем в желчный пузырь.

4. Нарушения обмена веществ, способствующие изменению физико-химических свойств и состава желчи (ожирение, сахарный диабет, **гиперлиппротеинемии**, подагра и др.).
5. Наследственная **отягощенность** в отношении хронического холецистита.

Патогенез

Микрофлора в желчном пузыре обнаруживается при хроническом холецистите лишь в 33-35% случаев. В большинстве случаев (50-70%) пузырная желчь при хроническом холецистите стерильна. Это объясняется тем, что желчь обладает **бактериостатическими** свойствами (в желчи может нормально развиваться лишь брюшнотифозная палочка), а также бактерицидной способностью печени (при нормально функционирующей печеночной ткани микробы, попавшие в печень гематогенным или **лимфогенным** путем, погибают). Наличие бактерий в желчном пузыре еще не является абсолютным доказательством их роли в этиологии хронического холецистита (возможна простая **бактериохолия** (А. М. Ногаллер, 1979). Более важно проникновение микрофлоры в стенку желчного пузыря, именно это свидетельствует о несомненной роли инфекции в развитии хронического холецистита.

Следовательно, одного проникновения инфекции в желчный пузырь для развития хронического холецистита недостаточно. Микробное воспаление желчного пузыря развивается только тогда, когда инфицирование желчи происходит на фоне застоя желчи, изменения ее свойств (**дисхолии**), нарушения стенки желчного пузыря, снижения защитных свойств иммунитета.

На основании вышеизложенного основными патогенетическими факторами хронического холецистита можно считать следующие:

Нейродистрофические изменения стенки желчного пузыря

Развитию **нейродистрофических** изменений в стенке желчного пузыря способствуют дискинезии желчевыводящих путей, сопровождающие практически каждый случай хронического холецистита. По мнению Я. С. Циммермана (1992) уже при **дискинезиях** желчного пузыря появляются морфологические изменения в его стенке: вначале **рецепторного** аппарата нервных клеток и самих нейронов, затем слизистой оболочки и мышечного слоя желчного пузыря, т. е. наблюдается картина **нейрогенной** дистрофии. В свою очередь **нейрогенные** дистрофические изменения, с одной стороны, составляют основу для развития «асептического воспаления», с другой стороны создают благоприятные условия для проникновения в стенку пузыря инфекции и развитию инфекционного воспаления.

Нейроэндокринные нарушения

Нейроэндокринные нарушения включают в себя нарушения функции вегетативной нервной системы и эндокринной системы, в том числе, **гастроинтестинальной**. Эти нарушения, с одной стороны, вызывают развитие дискинезий **желчевыводящей** системы, с другой — способствуют застою желчи и дистрофическим изменениям стенки желчного пузыря.

В физиологических условиях симпатическая и парасимпатическая иннервация оказывает **синергическое** влияние на моторную функцию желчного пузыря, что благоприятствует поступлению желчи из желчного пузыря в кишечник.

Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к спастическому сокращению желчного пузыря, расслаблению сфинктера **Одди**, т. е. к опорожнению желчного пузыря. Симпатическая нервная система вызывает расслабление желчного пузыря и повышает тонус сфинктера Одди, что ведет к накоплению желчи в пузыре.

При дисфункции вегетативной нервной системы принцип синергизма нарушается, развивается дискинезия желчного пузыря, отток желчи затрудняется. Гиперактивность симпатической нервной системы способствует развитию гипотонической, а гипертонус блуждающего нерва — гипертонической дискинезий желчного пузыря.

Сокращение и опорожнение желчного пузыря осуществляются также при содействии **диафрагмального** нерва.

Важную роль в регуляции моторной функции желчного пузыря играет эндокринная система, в **частности, гастроинтестинальная** (табл. 67).

Табл. 67. Влияние гормонов на моторную функцию желчного пузыря

Гормоны	Влияние на моторную функцию мочевого пузыря
I Холецистокинин Урохолецистокинин Панкреозимин Гастрин Глюкагон Инсулин Секретин	Стимулируют сокращения желчного пузыря, расслабляют сфинктер Одди, способствуют опорожнению желчного пузыря
II Нейротензин Вазоактивный интестинальный полипептид Энкефалины Ангиотензин Тиреоидные гормоны Антихолецистокинин*	
	Расслабляют желчный пузырь , повышают тонус сфинктера Одди, тормозят опорожнение желчного пузыря

* Примечание: антихолецистокинин образуется в слизистой оболочке желчного пузыря и пузырного протока.

Из таблицы видно, что преобладание активности гормонов I группы может вызвать развитие гипертонического типа дискинезии, а высокая активность гормонов II группы и низкая — I группы обуславливает развитие гипотонического типа дискинезии желчного пузыря. Определенную роль в **генезе** дискинезии желчевыводящих путей играет также нарушение функций щитовидной железы, надпочечников, половых желез.

Застой и дисхолия желчи

Дискинезия желчевыводящих путей преимущественно гипомоторного типа, хроническое нарушение дуоденальной проходимости и дуоденальная **гипертензия**, а также другие факторы, перечисленные в разделе «Этиология», приводят к застою желчи, что имеет большое патогенетическое значение. При застое желчи снижаются ее **бактериостатические** свойства и устойчивость слизистой оболочки желчного пузыря к патогенной флоре, усугубляются **нейродистрофические** изменения в стенке желчного пузыря, что уменьшает его **резистентность**. При хроническом холецистите изменяются также физико-химические свойства желчи и ее состав (**дисхолия**): нарушается коллоидное равновесие желчи в пузыре, снижается содержание в ней **фосфолипидов**, **липидного** комплекса, белка, желчных кислот, увеличивается содержание билирубина, изменяется рН.

Эти изменения способствуют поддержанию воспалительного процесса в желчном пузыре и predispose к **камнеобразованию**.

Нарушение состояния стенки желчного пузыря

В патогенезе хронического холецистита большая роль принадлежит факторам, изменяющим состояние стенки желчного пузыря:

- нарушению кровоснабжения при гипертонической болезни, атеросклерозе сосудов брюшной полости, узелковом **периартериите** и других системных **васкулитах**;
- длительному раздражению стенок желчного пузыря сильно сгущенной и измененной в физико-химическом отношении желчью (В. А. Галкин, 1986);
- серозному отеку стенки вследствие влияния токсинов, **гистаминоподобных** веществ, образующихся в воспалительно-инфекционных очагах.

Перечисленные факторы снижают резистентность стенки желчного пузыря, способствуют внедрению инфекции и развитию воспалительного процесса.

Аллергические и иммуновоспалительные реакции

Аллергическому фактору и **иммуновоспалительным** реакциям принадлежит огромная роль в поддержании и **прогрессировании** воспалительного процесса в желчном пузыре. В качестве **аллерги-**

зирующих факторов выступают бактериальные и пищевые аллергены в начальных стадиях заболевания. Включение аллергического компонента, выделение **гистамина** и других медиаторов аллергической реакции вызывает серозный отек и неинфекционное воспаление стенки желчного пузыря. В дальнейшем немикробное («асептическое») воспаление поддерживается аутоиммунными процессами, развивающимися в результате повторных повреждений стенки желчного пузыря. В последующем развиваются специфическая и неспецифическая сенсибилизация, формируется патогенетический порочный круг: воспаление в желчном пузыре способствует поступлению в кровь микробных антигенов и антигенных субстанций самой стенки пузыря, в ответ на это развиваются иммунные и аутоиммунные реакции в стенке пузыря, что усугубляет и поддерживает воспаление.

Патологоанатомическое исследование желчного пузыря выявляет при хроническом холецистите следующие изменения:

- отечность и различной степени выраженности инфильтрацию лейкоцитами слизистой оболочки и остальных слоев стенки;
- утолщение, склероз, уплотнение стенки;
- при длительно существующем хроническом холецистите утолщение и склероз стенки желчного пузыря резко выражены, происходит сморщивание пузыря, развивается **перихолецистит**, значительно нарушается его сократительная функция.

Наиболее часто при хроническом холецистите наблюдается катаральное воспаление, однако при резко выраженном воспалении может наблюдаться флегмонозный и очень редко — гангренозный процесс. Длительно текущее воспаление может привести к нарушению оттока желчи (особенно при шеечном холецистите) и образованию «воспалительных пробок», которые могут вызвать даже водянку желчного пузыря.

Хронический холецистит может привести к развитию вторичного (реактивного) хронического гепатита (старое название — хронический **холецистогепатит**), **холангита**, панкреатита, гастрита, дуоденита. Хронический бескаменный холецистит создает предпосылки для развития камней в желчном пузыре. Патогенез ХБХ представлен на рис. 26.

Патогенез хронического холецистита по Я. Д. Витебскому

В основе развития хронического холецистита и **дискинезий желчевыводящих** путей лежит хроническое нарушение дуоденальной проходимости (ХНДП). Гипермоторная **дискинезия** развивается при компенсированной форме ХНДП, этот вид дискинезий позволяет преодолеть препятствие для оттока желчи в виде высокого давления в **12-перстной** кишке при ХНДП. Гипомоторная дискинезия развивается при **декомпенсированной** форме ХНДП.



Рис. 26 Патогенез хронического бескаменного холецистита.

У больных ХНДП имеется недостаточность **пилорического** клапана и большого дуоденального соска, что приводит к забросу дуоденального содержимого в желчные пути, инфицированию желчи и развитию бактериального холецистита. Во время **рефлюкса** дуоденального содержимого в желчные пути **энтерокиназа** кишечного сока активизирует **трипсиноген**, панкреатический сок с активным трипсином забрасывается в желчный проток, развивается ферментативный холецистит.

Классификация

Общепринятой классификации хронического холецистита нет. Наиболее современной и полной является классификация Я. С. Циммермана (1992).

1. По этиологии и патогенезу.
 - 1.1. Бактериальный.
 - 1.2. Вирусный.
 - 1.3. Паразитарный.

- 1.4. **Немикробный** («асептический», **иммуногенный**).
- 1.5. **Аллергический**.
- 1.6. **«Ферментативный»**.
- 1.7. **Невыясненной** этиологии.
2. *По клиническим формам.*
 - 2.1. **Хронический** бескаменный холецистит.
 - 2.1.1. **С** преобладанием воспалительного процесса.
 - 2.1.2. **С** преобладанием **дискинетических** явлений.
 - 2.2. **Хронический калькулезный** холецистит.
3. *По типу дискинезий.*
 - 3.1. **Нарушение** сократительной функции желчного пузыря.
 - 3.1.1. **Гиперкинез** желчного пузыря.
 - 3.1.2. **Гипокинез** желчного пузыря — без изменения его тонуса (**нормотония**), с понижением тонуса (**гипотония**).
 - 3.2. **Нарушение** тонуса **сфинктерного** аппарата **желчевыводящих** путей:
 - 3.2.1. **Гипертонус** сфинктера **Одди**.
 - 3.2.2. **Гипертонус** сфинктера **Люткенса**.
 - 3.2.3. **Гипертонус** обоих сфинктеров.
4. *По характеру течения.*
 - 4.1. **Редко** рецидивирующий (благоприятного течения).
 - 4.2. **Часто** рецидивирующий (упорного течения).
 - 4.3. **Постоянного** (монотонного) течения.
 - 4.4. Маскировочный (атипичного течения).
5. *По фазам заболевания.*
 - 5.1. **Фаза** обострения (декомпенсация).
 - 5.2. **Фаза** затухающего обострения (субкомпенсация).
 - 5.3. **Фаза** ремиссии (компенсация — стойкая, нестойкая).
6. *Основные клинические синдромы.*
 - 6.1. Болевой.
 - 6.2. **Дисептический**.
 - 6.3. **Вегетативной дистонии**.
 - 6.4. **Правосторонний реактивный (ирритативный)**.
 - 6.5. **Предменструального** напряжения.
 - 6.6. **Солярный**.
 - 6.7. **Кардиалгический** (холецисто-кардиальный).
 - 6.8. **Невротически-неврозоподобный**.
 - 6.9. **Аллергический**.
7. *Степени тяжести.*
 - 7.1. **Легкая**.
 - 7.2. **Средней** тяжести.
 - 7.3. **Тяжелая**.
8. *Осложнения.*
 - 8.1. **Реактивный** панкреатит (**холепанкреатит**).

8.2. Реактивный гепатит.

8.3. Перихолецистит.

8.4. Хронический дуоденит и перидуоденит.

8.5. Хронический дуоденальный стаз.

8.6. Прочие.

Клиническая картина

Хронический бескаменный холецистит (ХБХ) является широко распространенным заболеванием, которое встречается у лиц различного возраста, но все-таки чаще у людей среднего возраста — 40-60 лет.

У лиц старше 75 лет преобладает **калькулезный** холецистит. Как **некалькулезным**, так и **калькулезным** холециститом женщины болеют чаще, чем мужчины.

Субъективные проявления ХБХ

Боль

Боль — основной субъективный симптом заболевания. Локализация, интенсивность, продолжительность боли зависят от вида сопутствующей дискинезии **желчевыводящих** путей, сопутствующих заболеваний органов пищеварения, осложнений хронического холецистита.

Боль при ХБХ локализуется обычно в области правого подреберья, иногда — в подложечной области. Появление или усиление боли обычно связано с обильной едой, употреблением жирной, жареной, острой, слишком холодной или горячей пищи, газированных напитков, алкоголя. Нередко боль провоцируется интенсивной физической нагрузкой или психоэмоциональными стрессовыми ситуациями. ХБХ практически всегда сопровождается дискинезией желчного пузыря. При гипотоническом варианте дискинезии боли обычно постоянные, ноющие, как правило, не достигающие большой выраженности. Иногда беспокоит не столько боль, сколько ощущение тяжести в правом подреберье.

При сопутствующей гипертонической дискинезии желчного пузыря боль носит приступообразный характер, бывает достаточно интенсивной, что связано со спастическим сокращением мускулатуры желчного пузыря. Чрезвычайно сильные боли (приступ желчной колики), как правило, наблюдаются при **калькулезном** или «шеечном» холецистите (преимущественная локализация в области шейки желчного пузыря).

Боль при ХБХ **иррадиирует** в правое плечо, правую лопатку, иногда в ключицу. Происхождение боли связано со спазмом мускулатуры желчного пузыря, повышением в нем давления (при гипертонической дискинезии) или растяжением желчного пузыря, что также сопровождается повышением **внутрипузырного** давления.

При осложнении хронического холецистита **перихолециститом** боль приобретает характер так называемой соматической боли. Она обусловлена раздражением париетальной брюшины, подкожной клетчатки, кожи, **иннервируемых** чувствительными спинномозговыми нервами. Боль при **перихолецистите** носит постоянный характер, но усиливается при поворотах и наклоне туловища, резком движении правой рукой. Она может носить более распространенный характер и локализоваться в области печени. При развитии хронического панкреатита боли могут стать опоясывающими, **иррадиировать** в **эпигастрий**, левое подреберье, иногда в околопупочную область; при осложнении реактивным гепатитом — боль локализуется в области всей печени.

Диспептические жалобы

В периоде обострения хронического холецистита диспептические жалобы беспокоят довольно часто. **Рвота** наблюдается у 30-50% больных и может быть обусловлена сопутствующими **гастроудуоденитом**, панкреатитом. При сочетании с гипотонической **дискинезией** желчного пузыря после рвоты возможно уменьшение боли и ощущения тяжести в области правого подреберья, при гипертонической дискинезии рвота усиливает боли. В рвотных массах можно обнаружить примесь желчи. Рвота, как и боли, провоцируется приемом алкоголя, диетическими погрешностями.

В периоде обострения ХБХ довольно часто больных беспокоят *тошнота*, ощущение *горечи во рту*, *отрыжка горьким* (особенно при сопутствующей гипотонической дискинезии желчного пузыря). Вследствие развития вторичного **гастроудуоденита**, гастрита, панкреатита, энтерита появляются *изжога*, *отрыжка «тухлым»*, *метеоризм*, *снижение аппетита*, *диарея*.

Кожный зуд

Симптом, отражающий нарушение **желчевыделения** и раздражение нервных окончаний кожи желчными кислотами. Наиболее характерен для желчнокаменной болезни, синдрома **холестаза**, но иногда может наблюдаться при **некалькулезном** холецистите в связи с застоем желчи.

Повышение температуры тела

Отмечается в периоде обострения хронического холецистита у 30-40% больных. Может сопровождаться познабливанием.

Психоземotionalные расстройства

Депрессия, общая слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность при ХБХ обусловлены не только самим заболеванием, но и **психотравмирующими** воздействиями, а также соматогенной **отягощенностью** в раннем детском и юношеском возрасте (А. И. Вейн, 1974). Психоземotionalные

расстройства в свою очередь сопутствуют дисфункции **желчевыводящих путей**.

Кардиалгии

У 25-50% больных ХБХ в периоде обострения возможны боли в области сердца рефлекторного **генеза** (см. далее).

Объективное исследование больного

Осмотр

У некоторых больных может иметь место **субиктеричность** (а иногда и более выраженная **желтушность**) склер, кожи. При ХБХ это обусловлено сопутствующей гипертонической **дискинезией желчевыводящих** путей и спазмом сфинктера **Одди** и, следовательно, временным прекращением поступления желчи в **12-перстную** кишку. У некоторых больных желтушность кожи и склер может быть обусловлена сопутствующим хроническим гепатитом.

При сопутствующем циррозе печени или выраженном хроническом гепатите можно обнаружить «сосудистые звездочки» (**телеангиэктазии** в виде паучков, красных капелек) на коже грудной клетки. В области правого подреберья иногда видна зона пигментации (следы частого применения грелки) при выраженном болевом синдроме. Этот признак более характерен для хронического **калькулезного** холецистита.

У большинства больных определяется избыточная масса тела.

Пальпация и перкуссия живота

Пальпация выявляет локальную болезненность в зоне расположения желчного пузыря — пересечение наружного края правой прямой мышцы живота с правой реберной дугой (**симптом Кера**). Этот симптом наблюдается в стадии обострения ХБХ, при развитии **перихолецистита**, при гиперкинетическом типе **дискинезии** желчевыводящих путей, а также при растяжении желчного пузыря при его гипотонии или атонии.

Если обычная глубокая пальпация не выявляет болезненности в зоне желчного пузыря, рекомендуется определять **симптом Мерфи** — болезненность при пальпации области желчного пузыря при глубоком вдохе и некотором втягивании живота.

Я. С. Циммерман (1992) предлагает следующую рабочую классификацию **физикальных (пальпаторных и перкуторных)** симптомов хронического холецистита (табл. 68). Далее симптомы хронического холецистита излагаются в описании Я. С. Циммермана.

Табл. 68. Классификация **физикальных** симптомов хронического холецистита (Я. С. Циммерман, 1992)

Группа симптомов	Механизм происхождения симптомов	Фаза течения хронического холецистита, которую отражают симптомы
I	Симптомы, связанные с сегментарными рефлексами билиарной системы (сегментарные рефлекторные симптомы): * болевые точки Маккензи, Боаса ; зоны кожной гипертензии Захарьина-Геда (висцеро-кутанные рефлексы); • симптомы Алиева, Айзенберга-I (кутанно-висцеральные рефлексы).	Обострение хронического холецистита
II	Рефлекторные болевые точки и зоны, расположенные в правой половине тела вне сегментов иннервации билиарной системы: симптомы Мюсси , Бергмана, Йонаша, Харитоновой, Лапинского и др.	Упорное, часто рецидивирующее течение
III	Симптомы, связанные с непосредственным (Мерфи, Кера , Гаусмана, Лепене-Василенко) или опосредованным раздражением желчного пузыря (ирритативные симптомы Ортнера-Грекова, Айзенберга-II и др.)	Фаза ремиссии

Симптомы первой группы (сегментарные рефлекторные симптомы) обусловлены длительным раздражением сегментарных образований вегетативной нервной системы, **иннервирующих билиарную** систему, и подразделяются на две подгруппы.

- Висцеро-кутанные рефлекторные болевые точки и зоны** — характеризуются тем, что давление пальцем на **органоспецифические** точки кожи вызывает боль:
 - *болевая точка Маккензи* расположена в месте пересечения наружного края правой прямой мышцы живота с правой реберной дугой;
 - *болевая точка Боаса* — локализуется на задней поверхности грудной клетки по **паравертебральной** линии справа на уровне X-XI грудных позвонков;
 - *зоны кожной гипертензии Захарьина-Геда* — обширные зоны выраженной болезненности и **гиперчувствительности**, распространяющиеся во все стороны от точек Маккензи и Боаса.
- Кутанно-висцеральные рефлекторные симптомы** — характеризуются тем, что воздействие на определенные точки или зоны вызывает боли, идущие вглубь по направлению к желчному пузырю:
 - *симптом Алиева* — давление на точки Маккензи или Боаса вызывает не только местную болезненность непосредствен-

но под пальпирующем пальцем, но и боль, идущую вглубь по направлению к желчному пузырю;

- **симптом Айзенберга-I** — при коротком ударе или постукивании ребром ладони ниже угла правой лопатки больной наряду с локальной болезненностью ощущает выраженную иррадиацию вглубь в область желчного пузыря.

Симптомы первой группы закономерны и характерны для обострения хронического холецистита. Наиболее **патогномоничными** считаются симптомы Маккензи, Боаса, Алиева.

Симптомы второй группы обусловлены распространением ирритации вегетативной нервной системы за пределы сегментарной иннервации **билиарной** системы на всю правую половину тела и правые конечности. При этом формируется правосторонний реактивный вегетативный синдром, характеризующийся появлением болевых ощущений при пальпации следующих точек:

- **орбитальная точка Бергмана** (у верхневнутреннего края орбиты);
- **затылочная точка Йонаша**;
- **точка Мюсси-Георгиевского** (между ножками правой *m. sternocleidomastoideus*) — правосторонний **френикус-симптом**;
- **межлопаточная точка Харитонов** (на середине горизонтальной линии, проведенной через середину внутреннего края правой **лопатки**);
- **бедренная точка Лапинского** (середина внутреннего края правого бедра);
- **точка правой подколенной ямки**;
- **плантарная точка** (на тыле правой стопы).

Давление на указанные точки производится кончиком указательного пальца.

Симптомы второй группы наблюдаются при часто рецидивирующем течении хронического холецистита. Наличие болезненности одновременно в нескольких или тем более во всех точках отражает тяжесть течения заболевания.

Симптомы третьей группы выявляются при непосредственном или опосредованном (путем **поколачивания**) раздражении желчного пузыря (**ирритативные** симптомы). К ним относятся:

- **симптом Мерфи** — врач во время выдоха больного осторожно погружает кончики четырех полусогнутых пальцев правой руки под правую реберную дугу в области расположения желчного **пузыря**, затем больной делает глубокий вдох, симптом считается положительным, если во время выдоха больной внезапно прерывает его в связи с появлением боли при соприкосновении кончиков пальцев с чувствительным воспаленным желчным пузырем. При этом на лице больного может появиться гримаса боли;

- **симптом Кера** — боль в правом подреберье в зоне желчного пузыря при глубокой пальпации;
- **симптом Гаусмана** — появление боли при коротком ударе ребром ладони ниже правой реберной дуги на высоте вдоха);
- **симптом Лепене-Василенко** — возникновение боли при нанесении отрывистых ударов кончиками пальцев на вдохе ниже правой реберной дуги;
- **симптом Ортнера-Грекова** — появление боли при поколачивания правой реберной дуги ребром ладони (боль появляется за счет сотрясения воспаленного желчного пузыря);
- **симптом Айзенберга-II** — в положении стоя больной поднимается на носки и затем быстро опускается на пятки, при положительном симптоме появляется боль в правом подреберье вследствие сотрясения воспаленного желчного пузыря.

Симптомы третьей группы имеют большое диагностическое значение, прежде всего в фазе ремиссии, тем **более**, что в этой фазе симптомы первых двух групп обычно отсутствуют.

Желчный пузырь при ХБХ не **увеличен**, при развитии вторичного гепатита **перкуторно** и **пальпаторно** определяется увеличение печени (мало выраженное).

Симптомы вовлечения в патологический процесс солнечного сплетения

При длительном течении хронического холецистита возможно вовлечение в патологический процесс солнечного сплетения — вторичный соллярный синдром. Основными признаками соллярного синдрома являются:

- боли в области пупка с иррадиацией в спину (**соляралгия**), иногда боли носят жгучий характер;
- **диспептические** явления (их трудно отличить от симптомов диспепсии вследствие обострения самого хронического холецистита и сопутствующей патологии желудка);
- **пальпаторное** выявление болевых точек, расположенных между пупком и мечевидным отростком;
- симптом Пекарского — болезненность при надавливании на мечевидный отросток.

У некоторых женщин, страдающих хроническим холециститом, возможно развитие *синдрома предменструального напряжения*, который проявляется нейропсихическими, вегетативно-сосудистыми и **обменно-эндокринными** нарушениями. Симптомы предменструального синдрома появляются за 2-10 дней до менструации и исчезают в первые дни после ее начала. Развитие синдрома обусловлено гормональным дисбалансом (избыточным уровнем эстрогенов, недостаточным содержанием прогестерона, активацией системы **ренин-ангиотензин II-альдостерон**, избытком **пролактина**, нарушением секреции **эндорфинов** в головном мозге). Основными

клиническими проявлениями синдрома предменструального напряжения являются неустойчивость настроения (подавленность, раздражительность, плаксивость), головные боли, **пастозность** лица и кистей рук, **нагрубание** и болезненность молочных желез, онемение рук и ног, колебания артериального давления. В этот же период наблюдается и обострение хронического холецистита.

Нередко у больных хроническим холециститом развивается **холеисто-кардиальный синдром**, который проявляется болями в области сердца (как правило, неинтенсивными, появляющимися после приема алкоголя, жирной и жареной пищи; иногда постоянными болями); сердцебиениями или перебоями в области сердца; преходящей **атриовентрикулярной** блокадой I ст; ЭКГ-признаками диффузных изменений миокарда (значительное снижение амплитуды зубца Т во многих отведениях). В формировании этого синдрома имеют значение рефлкторные, **инфекционно-токсические** влияния на сердце, нарушение обмена веществ в миокарде, дисфункция вегетативной нервной системы.

У лиц, страдающих аллергией, обострение ХБХ может сопровождаться появлением крапивницы, отека **Квинке**, лекарственной и пищевой аллергией, иногда **бронхоспазмом**, **артралгией**, **эозинофилией**.

В практическом плане важно выделять **«клинические маски»** ХБХ (А. Я. Губергриц, 1963). Они характеризуются доминированием в клинической картине определенной группы симптомов, что затрудняет иногда правильную диагностику заболевания. Различаются следующие «клинические маски»:

- **«желудочнокишечная»** (преобладают **диспептические** жалобы, отсутствует типичный болевой синдром);
- **«кардиальная»** (на первый план выступает кардиалгия, рефлкторная стенокардия, особенно у мужчин после 40 лет. Эта форма требует тщательной дифференциальной диагностики с ИБС);
- «неврастеническая» (при выраженном невротическом синдроме);
- «ревматическая» (при преобладании в клинической картине заболевания субфебрилитета, сердцебиений и перебоев в области сердца, **артралгий**, потливости, диффузных изменений ЭКГ);
- **«тиреотоксическая»** (при повышенной раздражительности, тахикардии, потливости, появлении тремора рук, похудании);
- «солярная» маска (характеризуется преобладанием в клинике симптомов поражения солнечного сплетения — см. выше).

Лабораторные и инструментальные данные

Фракционное дуоденальное зондирование

Фракционное дуоденальное зондирование (ФДЗ) имеет следующие преимущества по сравнению с обычным дуоденальным зондированием:

- позволяет получить более четкое представление о функциональном состоянии желчного пузыря и желчных путей;
- позволяет диагностировать тип дискинезии желчного пузыря.

Перед введением зонда следует взять мазок из зева для бактериологического исследования, затем больной должен прополоскать полость рта дезинфицирующим раствором для уменьшения возможности заноса микрофлоры из полости рта в порции желчи (В. А. Галкин, 1986). Дуоденальный зонд вводят в **12-перстную** кишку утром натощак. Более предпочтительно пользоваться **двухканальным** зондом Н. А. Скуя для раздельного извлечения желудочного и дуоденального содержимого. Один канал зонда располагается в **желудке**, другой — в **12-перстной** кишке. Желудочный сок должен непрерывно извлекаться шприцем или вакуумной установкой, так как при попадании соляной кислоты желудочного сока в 12-перстную кишку происходит помутнение желчи. Кроме того, соляная кислота стимулирует панкреатическую секрецию и **желчевыделение** благодаря высвобождению гормонов секретина и **холецистокинина-панкреозимина**.

При отсутствии **двухканального** зонда следует воспользоваться **одноканальным** дуоденальным зондом.

Сбор желчи дуоденального содержимого проводят в пронумерованные пробирки каждые 5 минут.

Выделяют 5 фаз ФДЗ.

1 — холедохус-фаза — начинается после того, как олива зонда расположится в 12-перстной кишке (угол нисходящей и нижней горизонтальной части). В этот период сфинктер Одди находится в расслабленном состоянии и из общего желчного протока (d. **choledochus**) выделяется порция прозрачной светло-желтой желчи в результате раздражения 12-перстной кишки оливой зонда.

Учитываются время, в течение которого выделяется желчь, и ее объем.

1 фаза отражает **базальную** секрецию желчи (вне пищеварения) и частично функциональное состояние сфинктера Одди.

|| В норме выделяется 15-20 мл желчи в течение 10-15 мин
|| (по некоторым данным — в течение 20-40 минут).

После окончания выделения желчи в 12-перстную кишку через **дуоденальный** зонд медленно, в течение 5-7 минут вводят теплый подогретый до 37°C) 33% раствор магния сульфата — 30 мл или 5% — 50 мл.

В ответ на введение раздражителя сфинктер **Одди рефлекторно** закрывается и находится закрытым в течение всей второй фазы зондирования.

2 фаза — закрытого сфинктера Одди (фаза латентного периода **желчевыделения**) — отражает время от введения **холецистокинетического** раствора до появления окрашенного желчью секрета. В это время желчь не выделяется. Эта фаза характеризует холестатическое давление в **билиарном** тракте, готовность желчного пузыря к опорожнению и его тонус.

|| В норме фаза закрытого сфинктера Одди продолжается 3-6 минут.

Если желчь появилась раньше 3 минуты, это указывает на гипотонию сфинктера Одди. Увеличение времени закрытого сфинктера Одди больше 6 минут свидетельствует о повышении его тонуса или о механическом препятствии оттоку желчи. Для решения вопроса о характере изменений можно ввести через зонд 10 мл теплого (подогретого до 37°C) 1% раствора новокаина. Появление после этого светло-желтой желчи свидетельствует о спазме сфинктера Одди (новокаин снимает спазм). Если после введения новокаина желчь не выделяется в течение 15 минут, больному можно дать под язык $1/2$ таблетки нитроглицерина и при отсутствии эффекта повторно ввести через зонд в 12-перстную кишку **холекинетическое** средство (20 мл растительного масла или 50 мл 40% раствора глюкозы, ксилита). Если желчь не появляется и после этого, следует проверить положение зонда в **12-перстной** кишке рентгенологически, и если зонд расположен правильно, можно предполагать **стенозирование** в области d. **choledochus**.

3 фаза — А-желчи (фаза пузырного протока) — начинается с раскрытия сфинктера Одди и появления светлой желчи А до начала выделения темной концентрированной желчи желчного пузыря.

|| В норме этот период продолжается 3-6 минут, в течение которого выделяется 3-5 мл светлой желчи из пузырного и общего желчного протоков.

Данная фаза отражает состояние этих протоков. Увеличение времени 3 фазы более 7 минут указывает на повышение тонуса сфинктера Люткенса (он расположен в месте перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток) или гипотонию желчного пузыря.

О гипотонии желчного пузыря можно говорить только после сопоставления данных III и IV этапов (В. А. Галкин, 1986).

Желчь 1, 2 и 3 фаз составляет классическую порцию А обычного (нефракционного) дуоденального зондирования.

4 фаза — желчного пузыря (пузырной желчи, фаза В-желчи) — характеризует расслабление сфинктера Люткенса и опорожнение желчного пузыря.

4 фаза начинается с момента открытия сфинктера **Люткенса** и появления темно-оливковой концентрированной желчи и заканчивается в момент прекращения выделения этой желчи.

Выделение пузырной желчи вначале идет весьма интенсивно (4 мл в 1 минуту), затем постепенно снижается.

|| В норме время опорожнения желчного пузыря составляет 20-30 минут, в течение этого времени выделяется в среднем 30-60 мл темно-оливковой пузырной желчи (при хромотическом зондировании желчь окрашена в сине-зеленый цвет).

Прерывистое выделение пузырной желчи указывает на диссинергизм сфинктеров Люткенса и **Одди**. Удлинение времени выделения пузырной желчи (больше 30 минут) и увеличение количества более 60-85 мл свидетельствует о гипотонии желчного пузыря. Если длительность 4 фазы менее 20 минут и выделяется менее 30 мл желчи, это говорит о гипертонической дискинезии желчного пузыря.

5 фаза — фаза печеночной желчи-С — наступает после окончания выделения В-желчи. Начинается 5 фаза с момента выделения золотистой желчи (печеночной). Эта фаза характеризует **внешнесекреторную** функцию печени. Первые 15 минут печеночная желчь выделяется интенсивно (1 мл и более в 1 минуту), далее выделение ее приобретает монотонный характер (0.5-1 мл в 1 минуту). Значительное выделение печеночной желчи в 5 фазе, особенно в первые 5-10 минут (>7.5 мл/5 мин) свидетельствует об активности сфинктера Мирицци, который расположен в **дистальной** части печеночного протока и препятствует ретроградному движению желчи при сокращении желчного пузыря.

Желчь-С целесообразно собирать в течение 1 ч и более, изучая динамику ее секреции, и попытаться получить остаточную пузырную желчь без повторного введения раздражителя желчного пузыря.

Повторное сокращение желчного пузыря в норме происходит через 2-3 ч после введения раздражителя. К сожалению, на практике дуоденальное зондирование заканчивают через 10-15 минут после появления печеночной желчи.

Многие предлагают выделять 6 фазу — фазу остаточной пузырной желчи. Как указывалось выше, через 2-3 ч после введения раздражителя происходит повторное сокращение желчного пузыря.

|| В норме длительность 6 фазы составляет 5-12 мин, за это время выделяется 10-15 мл темно-оливковой пузырной желчи.

Некоторые исследователи предлагают не ждать 2-3 ч, а вскоре после получения печеночной желчи (через 15-20 минут) ввести раздражитель, чтобы быть уверенным в полном опорожнении желчного пузыря. Получение дополнительных количеств пузырной (остаточной) желчи в этот промежуток времени свидетельствует о

неполном опорожнении желчного пузыря при его первом сокращении и, следовательно, о его гипотонии.

Для более детального изучения функции **сфинктерного** аппарата **желчевыделительных** путей целесообразно изучать **желчевыделение** графически, при этом объем полученной желчи выражают в мл, в время **желчевыделения** — в мин.

В. А. Галкин (1986), А. Г. Барханова и соавт., (1988) предлагают определять ряд показателей желчевыделения:

- *скорость выделения желчи из пузыря* (отражает эффективность выброса желчи пузырем) рассчитывается по формуле:

$$H = \frac{V}{T}, \text{ где } H — \text{ скорость выделения желчи из пузыря; } V — \text{ объем } \\ \text{Т} \text{ ем пузырной желчи (В-порции) в мл; } T — \text{ время выделе-} \\ \text{ния желчи в мин.}$$

В норме скорость выделения желчи около 2.5 мл/мин;

- *индекс эвакуации* — показатель моторной функции желчного пузыря — определяется по формуле:

$$ИЭ = \frac{H}{V_{\text{остат}}} \times 100 (\%), \text{ где } ИЭ — \text{ индекс эвакуации; } H — \text{ ско-} \\ \text{рость выделения желчи из пузыря; } V_{\text{остат}} — \\ \text{остаточный объем пузырной желчи в мл.}$$

В норме индекс эвакуации составляет около 30%;

- *эффективный выброс желчи печенью* определяется по формуле:

$$ЭВПЖ = \frac{V_{\text{порции}}}{60 \text{ мин}} \times \text{С-желчи за 1 ч в мл}, \text{ где } ЭВПЖ — \text{ эффективный} \\ \text{выброс печеночной желчи.}$$

В норме ЭВПЖ составляет около 1-1.5 мл/мин;

- *индекс секреторного давления печени* рассчитывается по формуле:

$$\text{индекс секреторного} \quad \frac{ЭВПЖ}{H} \times 100 (\%), \text{ где } ЭВПЖ — \text{ эф-} \\ \text{давления печени} \quad \text{фективный} \quad \text{выброс} \\ \text{печеночной} \quad \text{желчи;}$$

H — скорость выделения печеночной желчи из пузыря (эффективный выброс желчи пузырем).

В норме индекс секреторного давления печени составляет приблизительно 59-60%.

Фракционное дуоденальное зондирование можно сделать хроматическим. Для этого накануне дуоденального зондирования в 21⁰⁰ через 2 ч после последнего приема пищи больной принимает внутрь 0.2 г **метиленового** синего в желатиновой капсуле. На следующее утро в 9⁰⁰ (т. е. через 12 ч после приема красителя) проводят фракционное зондирование. **Метиленовый** синий, всосавшись в кишечнике, с кровотоком поступает в печень и в ней восстанавливается, превращается в бесцветное лейкосоединение. Затем, попав в желчный пузырь, обесцвеченный **метиленовый** синий окис-

ляется, превращается в хромоген и окрашивает пузырную желчь в сине-зеленый цвет. Это позволяет уверенно отличать пузырную желчь от других фаз желчи, сохраняющих обычную окраску.

Полученную при дуоденальном зондировании желчь исследуют биохимически, микроскопически, **бактериоскопически**, определяют ее физические свойства и чувствительность флоры к антибиотикам.

Исследовать желчь необходимо немедленно после ее получения, так как содержащиеся в ней желчные кислоты быстро разрушают форменные элементы. Доставлять желчь в лабораторию следует в теплом виде (пробирки с желчью помещают в банку с теплой водой), чтобы легче можно было при микроскопии обнаружить лямблии (в холодной желчи они теряют свою двигательную активность).

В табл. 69 представлены нормальные показатели порций дуоденального зондирования.

Табл. 69. Нормативы порций дуоденального зондирования

Показатели	Порция «А»	Порция «В»	Порция «С»
Количество	20-35 мл	30-60 мл	50-60 мл/ч
Цвет	Золотисто-желтый	Темно-коричневый, темно-оливковый (при хроматическом зондировании — сине-зеленый)	Светло-желтый
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная
Плотность, кг/л	1.00-1.015	1.016-1.035	1.007-1.011
РН	Слабощелочная реакция	6.5-7.5	7.5-8.2
Вязкость, капли/мин		68-74	
Клетки цилиндрического эпителия в поле зрения			
• мелкий эпителий внутрипеченочных желчных ходов	Единичные	Единичные	Единичные
• удлиненный эпителий общего желчного протока	Единичные	Единичные	Единичные
• широкий эпителий желчного пузыря	Единичные	Единичные	Единичные
Лейкоциты в поле зрения	до 3-5	до 10	до 3-5
Лейкоцитоподы (округлившись клетки кишечного эпителия, похожие на лейкоциты)	до 3-5	до 10	до 3-5
Кристаллы холестерина	Единичные	Единичные	Единичные
Кристаллы кальция билирубината	Единичные	Единичные	Единичные

Показатели	Порция «А»	Порция «В»	Порция «С»
Кристаллы жирных кислот	Единичные	Единичные	Единичные
Микролиты	Нет	Нет	Нет
Паразиты	Нет	Нет	Нет
Билирубин, ммоль/л	188-222	225-703	36 7-154 0
Холестерин, ммоль/л	0 4-0 6	3 5-8 0	0 9-5 1
Желчные (холовые) кислоты, г/л	1 61-1 17	20 3-63 5	52-137
Липопротеидный комплекс, г/л	1 48-1 12	12 5-17 2	1 9-2 9
ДФА-реакция, ед опт плотн		0 05-0 098	0 07-0 073
Холатохолестериновый коэффициент	2 0-4 0	6-8	2 5-6 0
Белок, г/л		5.6-7 0	2 4-3 0
Фосфолипиды, г/л	14-16	4 0-3 4	18-2 0

Примечание: порция А включает желчь 1-3 фаз

Изменения показателей дуоденального зондирования (порции «В»), характерные для хронического холецистита

1. Наличие в большом количестве лейкоцитов, особенно обнаружение их скоплений. Окончательно вопрос о диагностической ценности обнаружения лейкоцитов желчи, как признака воспалительного процесса, не решен. В любую порцию дуоденального содержимого лейкоциты могут попасть из слизистой оболочки полости рта, желудка, 12-перстной кишки. Нередко за лейкоциты принимаются лейкоцитоиды (Н. А. Скуя, 1972) — клетки цилиндрического эпителия 12-перстной кишки, превратившиеся под влиянием магния сульфата в большие круглые клетки, напоминающие лейкоциты. Кроме того, следует учитывать, что лейкоциты быстро перевариваются желчью, что разумеется, снижает их диагностическое значение.

В связи с этим в настоящее время считается, что обнаружение лейкоцитов в порции В является признаком воспалительного процесса только при наличии следующих условий:

- если количество лейкоцитов действительно велико. Для идентификации лейкоцитов следует применять окраску по Романовскому-Гимзе, а также проводить цитохимическое исследование содержания в клетках **пероксидазы**. Лейкоциты дают положительную реакцию на **миелопероксидазу**, лейкоцитоиды — нет;
- если обнаруживаются скопления лейкоцитов и клеток цилиндрического эпителия в хлопьях слизи (слизь защищает лейкоциты от переваривающего действия желчи);
- если обнаружение лейкоцитов в желчи сопровождается другими **клинико-лабораторными** признаками хронического холецистита.

Обнаружению лейкоцитоидов не придается диагностического значения. Для выявления в желчи лейкоцитов и других клеток следует просматривать перед микроскопом не менее 15-20 препаратов.

2. **Выявление при визуальном осмотре желчи выраженного ее помутнения, хлопьев и слизи.** У здорового человека все порции желчи прозрачны и не содержат патологических примесей.

3. **Обнаружение в желчи большого количества клеток цилиндрического эпителия.** Известно, что в желчи можно обнаружить три вида цилиндрического эпителия: мелкий эпителий **внутрипеченочных** желчных ходов — при **холангите** (в порции «С»); удлинённый эпителий общего желчного протока при его воспалении (порция «А»); широкий эпителий желчного пузыря при холецистите.

Для хронического холецистита характерно обнаружение в пузырной желчи в большом количестве клеток цилиндрического эпителия (преимущественно широкого). Клетки цилиндрического эпителия обнаруживаются не только в виде отдельных клеток, но и в виде скоплений (пластов) по 25-35 клеток.

4. **Снижение рН пузырной желчи.** Пузырная желчь имеет в норме рН 6.5-7.5. При воспалительных заболеваниях желчевыводящей системы реакция становится кислой. По данным В. А. Галкина (1986) при обострении хронического холецистита рН пузырной желчи может быть 4.0-5.5.

5. **Появление кристаллов холестерина и кальция билирубината.** Для хронического холецистита характерно появление кристаллов холестерина и кальция билирубината. Обнаружение большого их количества указывает на дестабилизацию коллоидной структуры желчи (дискриния). При появлении конгломератов из этих кристаллов и слизи можно говорить о **литогенных** свойствах желчи, формировании микролитов и своеобразной трансформации холецистита **некалькулезного** в **калькулезный** (Б. В. Головской, Г. Д. Бабушкина, 1976). Вместе с микролитами часто обнаруживают «песок» — мелкие, распознаваемые только под микроскопом, крупинки различной величины и окраски (бесцветные, преломляющие свет, коричневые), которые располагаются в хлопьях слизи.

6. **Снижение относительной плотности пузырной желчи.** В норме относительная плотность пузырной желчи составляет 0.016-1.035 кг/л. При выраженном обострении хронического холецистита отмечается снижение относительной плотности пузырной желчи засчет разведения ее воспалительным экссудатом.

7. **Изменение биохимического состава желчи.** Желчь является сложным коллоидным раствором, содержащим холестерин, билирубин, **фосфолипиды**, желчные кислоты и их соли, минеральные вещества, белки, **мукоидные** вещества, ферменты. Состав желчи здорового человека представлен в табл. 70.

Табл. 70. Состав желчи здорового человека в %
(Большая медицинская энциклопедия, 1978, т. 8, с. 205)

Вещества	Желчь печеночная	Желчь пузырная
Вода	97.6	86.0
Сухой остаток	2.4	14.0
Желчные кислоты	0.6	7.0
Муцин и пигменты	0.5	4.1
Жиры и липоиды	0.3	1.9
Минеральные вещества	0.7	0.8
Жирные кислоты	0.08	0.9
Нейтральные жиры	0.08	0.1
Фосфолипиды	0.05	0.3
Холестерин	0.15	0.6

При обострении хронического холецистита изменяется биохимический состав желчи:

- повышается количество муциновых веществ, реагирующих с **ДФА-реактивом**, что значительно повышает активность ДФА-реакции;
- увеличивается в 2-3 раза содержание в желчи **гликопротеинов (гексозаминов, сиаловых кислот, фукоз)**;
- снижается содержание желчных кислот;
- уменьшается **холато-холестериновый** коэффициент (отношение содержания желчных кислот в желчи к уровню в ней холестерина);
- снижается содержание **липопротеинового (липидного)** комплекса.

Липопротеиновый макромолекулярный комплекс — образуемое в печени комплексное соединение, в состав которого входят основные компоненты желчи: желчные кислоты, **фосфолипиды**, холестерин, билирубин, белок, группирующиеся вокруг **липопротеиновых** ядер с образованием **макромолекулярного** комплекса. Липопротеиновый комплекс обеспечивает коллоидную стабильность желчи и ее поступление из печени в кишечник. Фосфолипиды желчи образуют мицеллы с холестерином, а желчные кислоты их стабилизируют и переводят холестерин в растворимую форму;

- резко повышается содержание в пузырной желчи фибриногена и продуктов его метаболизма;
- наблюдается **протеинохолия** — повышенная секреция сывороточных белков (преимущественно альбуминов) в желчь при одновременном снижении содержания секреторного иммуноглобулина А (Я. С. Циммерман, 1980).

8. Увеличение содержания в пузырной желчи перекисей липидов.

Повышение количества перекисей липидов в желчи является следствием резкого активирования **свободнорадикального** окисления

липидов. Уровень перекисей **липидов** четко коррелирует с выраженностью воспалительного **процесса** в желчном пузыре.

9. Бактериологическое исследование желчи. Целью бактериологического исследования желчи является обнаружение бактериальной флоры и определение ее чувствительности к антибактериальным средствам. Исследование имеет диагностическое значение, если количество бактерий превышает 100 000 в 1 мл желчи.

Ультразвуковое исследование желчного пузыря

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является в настоящее время ведущим методом диагностики заболеваний **желчевыделительной** системы. Разрешающая способность современных ультразвуковых аппаратов составляет **0.1** мм.

УЗИ желчного пузыря производится утром натощак не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи (т. е. после ночного голодания). Больным, страдающим сопутствующими заболеваниями — кишечника и метеоризмом, рекомендуется за 1-2 ч до исследования исключить из пищи продукты, усиливающие вздутие живота (черный хлеб, горох, бобы, квашеная капуста, цельное молоко, виноград и др.), а также назначить ферментные препараты (дигестал или др.) по 1-2 драже 3 раза в день, а перед сном — активированный уголь.

УЗИ производят в положении больного лежа на спине с задержкой дыхания в фазе глубокого вдоха, а при необходимости — также на левом боку и стоя.

В норме желчный пузырь выглядит как четко **контурированное эхонегативное** образование грушевидной, **овоидной** или цилиндрической формы. Длина желчного пузыря колеблется от 6 до 9.5 см, а ширина (поперечник) не превышает 3-3.5 см. Стенка желчного пузыря выглядит при УЗИ как однородная тонкая линия умеренно повышенной **эхогенности**. Обычно толщина стенки желчного пузыря не превышает 2 мм. Внешний и внутренний контуры стенки пузыря четкие и ровные. По данным С. Г. Буркова (1996), плотность стенки пузыря повышается с возрастом. После 60 лет в мышечном слое и слизистой оболочке пузыря постепенно развивается соединительная ткань, стенка пузыря **склерозирована** и уплотняется. Поэтому плотность стенки желчного пузыря необходимо оценивать с учетом возраста пациента.

Эхографические признаки хронического холецистита:

- утолщение стенки желчного пузыря более 2 мм. Следует учесть, что диффузное утолщение стенки желчного пузыря может наблюдаться также при **гипоальбуминемии** при циррозе печени;
- уплотнение стенки желчного пузыря, особенно с утолщением. Локальное уплотнение (повышение эхогенности) стенки желчного пузыря бывает при **холестерозе**. **Холестероз** желчного пузыря — отложение **эфиров** холестерина в стенке пузыря с на-

рушением его двигательной функции. Встречается также у полных женщин после 35 лет. При **холестерозе** стенки желчного пузыря на **эхограмме** утолщены и имеют поперечную **исчерченность**;

- неравномерность и деформация контура пузыря;
- снижение или отсутствие движения желчного пузыря при дыхании;
- негомогенность содержимого, «желчный осадок» («пристеночная негомогенность полости желчного **пузыря**»). Этот осадок состоит из кристаллов холестерина, кальция **билирубината**, густой желчи, микролитов;
- болезненность при надавливании датчиком прибора на область проекции желчного пузыря (положительный ультразвуковой симптом Мерфи);
- увеличение или уменьшение размеров желчного пузыря;
- деформация пузыря спайками, ограничение его смещаемости при изменении положения тела (**перихолецистит**);
- инфильтрация околопузырной ткани печени, что проявляется повышением **эхогенности** печеночной паренхимы вокруг желчного пузыря с неровным контуром границы по периферии этого **эхогенного** участка;
- снижение растяжимости желчного пузыря в связи с развитием воспалительно-склеротических изменений его стенки. Для выявления этого признака применяют пробу с **дегидрохоловой** кислотой (С. И. Пиманов, 1987). Через 2-3 ч после приема внутрь дегидрохоловой кислоты (10 **мг/кг** массы тела), обладающей желчегонным действием, измеряют объем желчного пузыря методом суммы цилиндров, определяют просвет холедоха, вводят подкожно 0.5-0.8 мл 0.1% раствора атропина сульфата и повторяют измерения через 50-70 минут. Если просвет холедоха увеличился или остался прежних размеров, а объем желчного пузыря увеличился менее, чем на 30%, диагностируется хронический холецистит.

Эхография позволяет также диагностировать **дискинезию** желчного пузыря.

Рентгенологическое исследование желчного пузыря

Рентгенологические методы исследования желчного пузыря (обзорная рентгенография, **пероральная холецистография**, внутривенная **холецистохолангиография**) применяются преимущественно для диагностики камней в **желчевыводящих** путях и нарушений моторной функции желчного пузыря (см. гл. «**Желчнокаменная болезнь**»).

Роль рентгенологических методов исследования в диагностике хронического **нескалькулезного** холецистита невелика. Наиболее значимыми рентгенологическими признаками хронического некалькулезного холецистита являются (В. А. Галкин, 1986):

- нарушение концентрационной способности и двигательной функции пузыря (резкое замедление опорожнения желчного пузыря);
- е деформация желчного пузыря (неровность контуров вследствие **перихолецистита**).

Радиоизотопное исследование желчевыводящих путей

Наиболее оптимальной является **гепатобилисцинтиграфия** с применением ^{99m}Tc (Б. И. Попов, 1978; В. А. Галкин, 1986). Метод позволяет выявлять прежде всего нарушения моторной функции желчного пузыря. Хронический некалькулезный холецистит проявляется на **сцинтиграммах** следующими признаками:

- стойкими нарушениями скорости заполнения и опорожнения желчного пузыря;
- увеличением или уменьшением его размеров;
- уплотнением ложа желчного пузыря.

Термография (тепловидение)

Термография основана на свойстве человеческого тела излучать инфракрасные лучи. Термограф преобразует инфракрасное излучение в видимое изображение. При выраженном обострении хронического холецистита в проекции желчного пузыря отмечается местное повышение температуры на **0.3-2°C**. При этом на термографе (тепловизоре) зона желчного пузыря выглядит светлой (чем активнее воспалительный процесс, тем ярче свечение).

Анализ периферической крови

Изменения в анализе периферической крови зависят от выраженности воспалительного процесса, сопутствующих заболеваний и осложнений. В периоде обострения хронического холецистита могут наблюдаться следующие изменения: умеренный лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением количества **палочкоядерных** лейкоцитов; повышение **СОЭ**.

Биохимический анализ крови

При обострении хронического холецистита в крови повышается содержание **силовых** кислот, **серомукоида**, фибрина, **α_2 -глобулинов**, а при часто рецидивирующем течении возможно повышение уровня **у-глобулинов**.

Иммунологические исследования крови

При длительном течении хронического холецистита с частыми, упорными рецидивами могут наблюдаться умеренно выраженные изменения иммунологического статуса: снижение количества и функциональной активности **В- и Т-лимфоцитов**, снижение уровня иммуноглобулинов класса А.

Степени тяжести течения

Легкая форма характеризуется следующими проявлениями:

- обострения редкие (1-2 раза в год) и непродолжительные (не более 2-3 недель);
- боли неинтенсивные, локализованы в области желчного пузыря, длятся 10-30 минут, проходят **чаще** всего самостоятельно;
- функция печени не нарушена;
- осложнений нет.

Средняя степень тяжести:

- обострения частые (5-6 раз в год), носят затяжной характер;
- боли стойкие, продолжительные, имеют характерную иррадиацию, купируются спазмолитиками, анальгетиками;
- функциональные пробы печени могут быть нарушены;
- возможны осложнения со стороны системы органов **пищеварения**, немногочисленные, нерезко выраженные.

Тяжелая форма имеет следующие характерные признаки:

- обострения частые (1-2 раза в месяц и чаще) и продолжительные;
- боли интенсивные, длятся долго, купируются только неоднократно вводимыми анальгетиками и спазмолитиками;
- осложнения со стороны системы органов пищеварения развиваются часто, выражены отчетливо. Как правило, тяжелая, осложненная форма сопровождается формированием камней в желчном пузыре.

План обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. БАК: содержание в крови **билирубината, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы**, общего белка и белковых фракций, холестерина, глюкозы, фракций **липопротеинов**.
3. Иммунологический анализ крови: содержание в крови и функциональная активность **В- и Т-лимфоцитов**, классов иммуноглобулинов.
4. ФЭГДС.
5. УЗИ желчного пузыря, печени, поджелудочной **железы**, почек.
6. Фракционное дуоденальное зондирование.
7. Исследование желчи: изучение физических свойств; микроскопическое, бактериологическое, биохимическое исследования.
8. ЭКГ.

Примеры формулировки диагнозов

При формулировании диагноза при хроническом холецистите учитываются стадия (фаза) болезни (обострения, затухающего обострения, ремиссии); характер течения (редко рецидивирующий, часто рецидивирующий, постоянного течения); степень тяжести (легкая, средней тяжести, тяжелая); тип дискинезии желчного пузыря; основные клинические синдромы; осложнения.

1. Хронический бескаменный холецистит в фазе обострения, тяжелое течение с частыми рецидивами, гипертоническая **дискинезия** желчного пузыря. **Холецисто-кардиальный** и **астено-невротический** синдромы. Хронический панкреатит с нарушением **внешнесекреторной** функции поджелудочной железы. Реактивный гепатит без нарушения функции печени.
2. Хронический бескаменный холецистит, фаза обострения, легкая степень тяжести, гипотоническая дискинезия желчного пузыря. Синдром предменструального напряжения. Лямблиоз желчных путей.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — обменное заболевание **гепатобилиарной** системы, характеризующееся образованием желчных камней в желчном пузыре (**холецистолитиаз**, хронический **калькулезный** холецистит), в общем желчном протоке (**холедохолитиаз**), в печеночных желчных протоках (**внутрипеченочный холелитиаз**).

Этиология и патогенез

Основными факторами, приводящими к развитию ЖКБ, являются воспаление **желчевыводящих** путей (хронический холецистит, **холангит**, воспаление общего пузырного и общего желчного протоков), нарушения метаболизма и застой желчи. Этиология и патогенез хронических воспалительных заболеваний желчевыводящих путей представлены в соответствующих главах.

Большую роль играют нарушения метаболизма, в первую очередь билирубина и холестерина — обеих составных частей желчи, которые плохо растворяются в воде и удерживаются в растворе под влиянием эмульгирующего действия желчных кислот. При превышении нормальной концентрации в желчи холестерина или билирубина создаются условия для образования камней. Нарушение обмена холестерина и **гиперхолестеринемия** наблюдаются при ожирении, сахарном диабете, атеросклерозе, **гиперлиппротеинемиях** ПА, ПБ, ПП, ПД типов, подагре.

Гипербилирубинемия и образованию пигментных камней способствует врожденная гемолитическая анемия (наследственный **микросфероцитоз**).

Значительную роль играют генетические факторы, способствующие образованию в печени **литогенной** желчи, которая содержит много холестерина и мало **фосфолипидов** и желчных кислот.

Большое значение имеет нарушение рационального питания — избыточное употребление богатой жиром пищи, содержащей холестерин (жирное мясо, рыба, яйца, масло), рафинированных углеводов, круп и мучных блюд, способствующих сдвигу реакции желчи в кислую сторону, что уменьшает растворимость холестерина. Низкокалорийная растительная пища, богатая пищевыми волокнами (пшеничные отруби и др.) и растительными жирами, предупреждает холелитиаз. Развитию желчнокаменной болезни способствуют гиповитаминоз А **экзо-** и эндогенного происхождения, а также наследственный фактор.

По мнению А. М. **Ногаллера**, к развитию желчнокаменной болезни предрасполагают беременность (у 77.5% всех больных женщин), нерегулярное питание (53.4% всех больных), малоподвижный образ жизни (**48.5%**), избыточная масса (**37.8%**), отягощенная заболеваниями обмена веществ наследственность

(32.1%), перенесенные ранее брюшной тиф или **сальмонеллез** (31.3%), малярия (20.8%), вирусный гепатит (6.5%), богатое жирами или избыточное питание (20%), сахарный диабет (2.6%). Большое значение имеет хроническое нарушение дуоденальной проходимости (**ХНДП**). При **ХНДП** развивается высокая степень дуоденальной **гипертензии**, в этих условиях вследствие чрезмерного затруднения оттока желчи из желчного пузыря развивается холестаз, а затем образуются камни.

Желчные камни образуются вследствие выпадения в осадок и кристаллизации главных составных частей желчи. Этому процессу способствуют дисхолия (изменение состава желчи), воспаление, застой желчи. Чаще всего камни образуются в желчном **пузыре**, реже — в желчном и печеночном протоках и **внутрипеченочных** желчных ходах.

Различают следующие виды желчных камней:

1. Гомогенные (однородные) камни:

- **холестириновые** камни образуются на почве расстройства обмена веществ, чаще всего у тучных больных, без воспалительных изменений в желчном пузыре, имеют округлую форму, диаметр от 4 до 15 мм, локализуются обычно в желчном пузыре; **рентгенонегативны**;
- **пигментные (билирубиновые)** камни также образуются в асептической среде. Появляются вследствие усиленного распада эритроцитов при врожденной гемолитической анемии, серповидной анемии, **талассемии**. Эти камни малой величины, на разрезе черного цвета, обычно множественные, располагаются как в желчном пузыре, так и в желчных протоках;
- **известковые** камни (встречаются редко).

2. Смешанные камни (80% всех желчных камней). Ядро состоит из органического вещества, вокруг которого отлагаются слои из трех основных элементов — холестерина, желчного пигмента, солей кальция.

3. Сложные камни встречаются в **10%** случаев **холелитиаза**, являются комбинацией обеих форм. Ядро камня содержит холестерин, а его оболочка имеет смешанный характер (кальций, билирубин, холестерин). Возникают при воспалительных процессах в желчном пузыре и желчных путях.

Современные представления о механизме образования желчных камней следующие:

1. перенасыщение желчи холестерином;
2. активация в ней процессов **перекисного** окисления **липидов**;
3. изменение баланса факторов, **ингибирующих** выпадение холестерина в осадок (уменьшение содержания в желчи веществ белковой природы, снижение **холато-холестиринового** коэффициента, т. е. соотношения желчных кислот и холестерина, и

- лецитин-холестеринового коэффициента; сдвиг реакции желчи в кислую **сторону**);
4. резкое снижение или полное отсутствие **липидного** комплекса в желчи. Этот комплекс обеспечивает коллоидную устойчивость желчи, препятствуя кристаллизации холестерина и образованию камней. В состав липидного комплекса входят **желчные кислоты, фосфолипиды** и холестерин, электролиты;
 5. под влиянием иницирующих факторов (пищевой дисбаланс, аллергия, **аутоантитела**, микрофлора) развивается воспаление и стенкой желчного пузыря выделяется слизь, содержащая **гликопротеид**;
 6. в комочках слизи происходит отложение холестерина, чему способствует появление в желчи положительно заряженных **мукоидных** и белковых веществ, в то время как комплекс холестерина с желчными кислотами и мылами представляет отрицательно заряженную коллоидную группу;
 7. слияние и рост комочков приводит к образованию холестериновых желчных камней, а последующие процессы перекристаллизации сопровождаются образованием микро-, а затем макротрещин, через которые внутрь камня попадают пигменты, образуя его ядро. Внутренние слои камня увеличиваются в среднем на 0.2 см^3 , а наружные — на 0.9 см^3 в год, коэффициент роста составляет 2.6 мм в год (Н. Мок, 1986).

Развитию желчных камней в **желчевыводящих** путях в значительной **мере** способствует инфекция. Микроорганизмы, в первую очередь кишечная палочка, выделяют фермент **β -глюкуронидазу**, которая трансформирует растворимый **конъюгированный** билирубин в нерастворимый неконъюгированный. В нормальной желчи этого фермента нет, в инфицированной — он появляется. В норме в желчи имеется ингибитор **β -глюкуронидазы** — **глюконовая кислота**. В инфицированной желчи количество **глюконовой** кислоты становится относительно недостаточным, чтобы **ингибировать** синтезированную в большом количестве микроорганизмами **β -глюкуронидазу**. Образовавшийся в избытке неконъюгированный билирубин взаимодействует с ионами кальция, образуется кальций **билирубинат** — компонент пигментных желчных камней.

Кроме того, микроорганизмы выделяют **лецитиназы (фосфолипазы)**, расщепляющие лецитин **желчи**, что, с одной стороны, приводит к уменьшению в ней лецитина и ее стабильности, с другой — к увеличению содержания в желчи жирных кислот, входящих в состав пигментных желчных камней.

Клинико-инструментальная и лабораторная диагностика

Различают три стадии ЖКБ: **физико-химическую**, латентную (бессимптомное **каменосительство**), клинически выраженную.

А. Физико-химическая стадия ЖКБ

Физико-химическая стадия протекает бессимптомно в течение многих лет. У больных в этой стадии клинические проявления отсутствуют. Печень продуцирует **литогенную** желчь — перенасыщенную холестерином и с уменьшенным содержанием в ней желчных кислот и фосфолипидов (лецитина). Распознать физико-химическую стадию ЖКБ можно на основании следующих признаков:

1. Наследственная **отягощенность** по желчнокаменной болезни.
2. Наличие клинических и лабораторных проявлений нарушенного обмена веществ, в частности, холестеринового обмена (ожирение, сахарный диабет, подагра, **гиперлипотеинемии, ксантелазмы, ксантомадоз**)).
3. Обнаружение признаков **литогенной** пузырной желчи (порции **«В»**): она перенасыщена холестерином, в ней уменьшено содержание лецитина, фосфолипидов, желчных кислот, обнаруживаются холестериновые «хлопья», кристаллы и их преципитаты («песок»), **нарушаются мицеллярные** свойства желчи, изменяется индекс **литогенности**.

Индекс литогенности — это частное от деления количества холестерина, находящегося в исследуемой желчи, на максимальное количество его, которое может быть растворено при данном соотношении желчных кислот и фосфолипидов (лецитина).

Для определения индекса литогенности существуют специальные таблицы М. С. Carey. Желчь считается литогенной, если индекс литогенности больше 1.

Для определения литогенности желчи применяется также треугольная система координат W. Admirand и D. Small (1968)

Эта система координат представляет собой равносторонний треугольник, на каждую из сторон которого наносятся данные о содержании холестерина, лецитина и желчных кислот (в % по отношению к сумме всех трех компонентов, выраженных в одних и тех же единицах). Из точек, отражающих показатели, проводят прямые, параллельные сторонам треугольника и на пересечении прямых находят точку, отражающую степень растворимости холестерина и **литогенность** желчи.

Положение точек сравнивается с оптимальной зоной растворимости холестерина, установленной экспериментально (на рисунке она заштрихована). Если точка располагается вне зоны растворимости холестерина, желчь является литогенной. На рис. 27 показана точка, характеризующая следующее соотношение: желчные кислоты 70%, лецитин 15%, холестерин 15%. Точка располагается выше зоны растворимости холестерина, **следовательно**, исследуемая желчь перенасыщена холестерином и является литогенной.

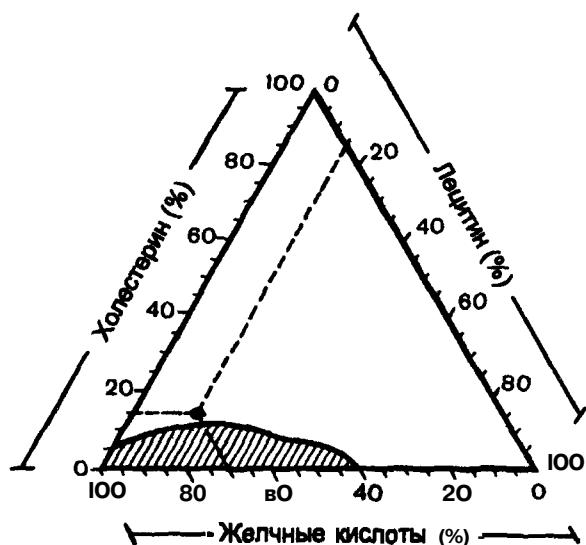


Рис. 27. Треугольная система координат *Admiral* и *Small* (по Ю. М. Дедерер и соавт., 1983) *Объяснение в тексте.*

Определение литогенности желчи

И. Д. Мансурова и М. Шоджонов (1975) использовали для определения литогенности желчи реакцию экспериментального образования камней по Маки и Сузуки.

К 10 мл нативной желчи прибавляют 0.5 мл 0.08% раствора β -глюкуронидазы (100 ЕД) и инкубируют в термостате при температуре 36.6°C в течение 48 ч. При этом выпадает осадок различного цвета и плотности в зависимости от химического состава и степени литогенности желчи. К полному объему инкубационной смеси добавляют 0.5 мл 2% раствора кальция карбоната, 0.5 мл 0.5% раствора альбумина и 0.5 мл 0.5% раствора кальция хлорида. В течение 10 минут пробирку вращают и на сутки вновь помещают в термостат. Проба расценивается как положительная (т. е. желчь считается литогенной) при выпадении плотного осадка в виде песка или камня, который не распадается при встряхивании.

Б. Латентная стадия ЖКБ

Вторая стадия ЖКБ (латентная, бессимптомная, **каменосительство**) характеризуется теми же литогенными физико-химическими изменениями желчи, что и в первой стадии, но кроме того, образованием камней в **желчевыводящих** путях (чаще всего в желчном пузыре), при этом сформировавшиеся камни не прояв-

ляются клинически, а выявляются лишь **рентгенологически** или при ультразвуковом исследовании **желчевыводящих** путей.

Наиболее часто латентное течение ЖКБ наблюдается при наличии одного камня в «немой» зоне желчного пузыря (в области дна).

Рентгенологические методы исследования желчевыводящих путей

Обзорная рентгенография брюшной полости

При обзорной рентгенографии брюшной полости могут быть обнаружены **рентгеноконтрастные** камни (они составляют 25% всех желчных камней). В некоторых случаях можно обнаружить газ в желчном пузыре (при фистулах желчного пузыря и желчно-кишечном анастомозе). Обзорную рентгенографию производят в положении лежа с приподнятой правой половиной тела (на 25-30°).

Пероральная холецистография

Пероральная холецистография — наиболее доступный и необременительный метод исследования. Суть метода состоит в том, что контрастное вещество, принятое внутрь, всасывается в кишечнике, поступает в кровь, связывается в крови с белком. В печени белок отщепляется от **рентгеноконтрастного** препарата, который выводится желчью и концентрируется в желчном пузыре.

Для **пероральной холецистографии** применяют **билитраст**, йодогност, **холевид** и др. На ночь принимают 3-4 г (6-8 капсул) препарата, запивая сладким чаем или минеральной водой. Через 12 ч после приема контрастного вещества проводят рентгенографию желчного пузыря в положении стоя, а затем лежа с приподнятой правой половиной тела.

При выявлении конкрементов в желчном пузыре исследование можно прекратить. В случае необнаружения камней **делаются** рентгенограммы через 30, 60 и 120 минут после стимуляции моторной функции желчного пузыря (прием 2-3 сырых яичных желтков или 20 г сорбита в 50-100 мл теплой воды). Мелкие камни могут становиться более заметными по мере опорожнения желчного пузыря.

Нормальный желчный пузырь имеет форму вытянутого овала, который расположен на уровне III-IV поясничных позвонков, контуры его ровные, пузырь интенсивно заполнен контрастом, тень его однородна. При наличии камней определяются стойкие зоны просветления (своего рода овальные дефекты просветления). Серия рентгенограмм после приема **холецистокинетиков** позволяет оценить моторную функцию желчного пузыря. При **гипомоторной дискинезии** желчный пузырь имеет удлиненную форму, опорожнение его резко замедлено; при гипермоторной дискинезии — форма пузыря округлая или шаровидная, опорожнение его уско-

рено. При нормальной сократительной функции размеры тени желчного пузыря через 1.5 ч уменьшаются на **80%**, затем происходит его расслабление и размеры пузыря снова увеличиваются.

Отрицательная **холецистография** (отсутствие тени желчного пузыря) может иметь место при следующих состояниях:

- **декомпенсированный** стеноз привратника;
- синдром **мальабсорбции** (нарушение всасывания в тонком кишечнике);
- резкое нарушение концентрационной функции желчного пузыря;
- резкое снижение экскреторной функции печени;
- нарушение пассажа контрастного вещества по **желудочно-шечному** тракту (в частности, задержка контраста в скользящей грыже пищевого отверстия диафрагмы);
- блокада пузырного протока камнем (косвенный признак присутствия камня) или облитерация выраженным воспалительным процессом;
- Нарушение проходимости пузырного протока называют отключенным (нефункционирующим) желчным пузырем.

Внутривенная (выделительная) холангиохолецистография (холеграфия)

Внутривенная холангиохолецистография проводится в случае отрицательной **пероральной холецистографии**. Она дает четкое изображение желчного пузыря и желчных протоков. **Рентгеноконтрастные** вещества, содержащие йод (**билигност, билиграфин, биливистан, холеграфин**), вводят внутривенно **капельно** в дозе 0.5-0.9 мл/кг массы тела в 150-200 мл 5% раствора глюкозы в течение 20-30 мин.

Контрастирование желчных протоков наступает через 10-20 мин, а максимальное контрастирование желчного пузыря — через 1.5-2 ч после введения контрастного вещества.

Внутривенная холангиохолецистография контрастирует желчный пузырь и внепеченочные желчные пути приблизительно у 80-90% больных. У лиц с отключенным желчным пузырем **контрастируются** желчные протоки и не **контрастируется** желчный пузырь. Камни в желчных протоках и желчном пузыре определяются как зоны («дефекты») просветления.

Отрицательные результаты **холангиохолецистографии** (отсутствие контрастирования желчного пузыря) могут быть в следующих ситуациях:

- нарушение экскреции контрастного вещества пораженной печенью;
- атония сфинктера **Одди** (при этом контрастное вещество выделяется печенью, но вследствие атонии сфинктера Одди не концентрируется в желчном пузыре и **внепеченочных** желчных хо-

дах и быстро уходит в кишечник). В этой ситуации производят повторную **холангиохолецистографию** после предварительного введения морфина, **повышающего** тонус сфинктера **Одди**.

Другие методы рентгенологического исследования желчевыводящих путей (**холангиография** путем непосредственного введения контрастных веществ в желчные протоки; лапароскопическая **холангиохолецистография** — введение контраста в желчный пузырь путем его пункции во время лапароскопии; эндоскопическая ретроградная **холангиография** — введение контрастного вещества через большой дуоденальный сосок во время **фиброгастродуоденоскопии**) применяются редко.

Противопоказаниями к **рентгеноконтрастному** исследованию **желчевыводящих** путей являются:

- поражение печени и почек с нарушением их функций;
- аллергия к йоду;
- тяжелые формы сердечной недостаточности;
- токсический зоб, особенно тяжелые формы заболевания;
- **гипопротейнемия** (<65 г/л), **гипоальбуминемия** ($<50\%$);
- **гипербилирубинемия** (>40 мкмоль/л).

Компьютерная томография желчного пузыря является дорогостоящим методом исследования и применяется при подозрении на рак желчного пузыря, непереносимости **йодосодержащих** контрастных веществ, высокой **гипербилирубинемии**, ожирении 3-4 степени. Внепеченочные протоки при компьютерной томографии не определяются. Компьютерная томография позволяет определить положение, размеры, форму желчного пузыря, толщину его стенки. Камни размером 5 мм в диаметре выглядят в виде плотных **включений**, мелкие камни (< 5 мм в диаметре) определяются как зернистость или негомогенность содержимого желчного пузыря.

Ультразвуковое исследование

УЗИ желчного пузыря и **внепеченочных** протоков является наиболее распространенным, дешевым, высокоинформативным, необременительным и доступным методом исследования.

Камни в желчном пузыре выглядят как плотное образование, за которым следует ультразвуковая тень, расположенное обычно на задней стенке пузыря, смещающееся при перемене положения тела больного. Наименьший размер камней, диагностируемых при УЗИ, составляет 1-2 мм. Нередко удается определить осадок (песок) в желчном пузыре. Точность метода УЗИ при желчнокаменной болезни достигает 98%. УЗИ позволяет диагностировать отключенный желчный пузырь, когда он заполнен камнями, а свободная желчь в просвете не видна. В этом случае в проекции пузыря определяется конгломерат плотных **эхообразований**, дающих акустическую тень.

В. Клинически выраженная стадия ЖКБ

Ю. М. Дедерер и соавт., (1983), С. Г. Бурков, А. Л. Гребенев (1995) выделяют следующие клинически выраженные формы:

- диспептическую;
- болевую **торпидную**;
- болевую приступообразную (желчная колика).

Диспептическая форма имеет следующие основные клинические проявления:

- ощущение тяжести в правом подреберье и **эпигастральной** области;
- отрыжка воздухом;
- неустойчивый стул;
- изжога;
- вздутие живота;
- чувство горечи во рту;
- непереносимость острой или жирной пищи;
- при пальпации живота определяется болезненность в правом подреберье.

Указанные симптомы возникают чаще всего периодически (обычно после употребления жирной жареной пищи, алкоголя), реже — наблюдаются постоянно.

Болевая торпидная форма характеризуется следующей **симптоматикой**:

- больных беспокоят тупые ноющие боли в **эпигастрии**, правом подреберье. Эти боли, как правило, неинтенсивные, выраженных болевых приступов не наблюдается. Боли усиливаются после нарушений диеты, интенсивных физических нагрузок, психоэмоциональных стрессов, резкой смены погоды, тряской езды. Характерна иррадиация боли в правую лопатку, плечо, ключицу, правую половину шеи; возможны диспептические явления, как при диспептической форме;
- объективное исследование больных выявляет зоны гиперстезии в правом **подреберье**, под правой лопаткой, болезненность в проекции желчного пузыря и эпигастрии; появляются положительные симптомы **Мюсси**, **Ортнера**, **Мерфи**, **Лепене**, **Кера**, **Боаса** (см. гл. «Хронический **некалькулезный** холецистит»), однако обычно они нерезко выраженные;
- возможно развитие **астено-невротического** синдрома, который проявляется общей слабостью, недомоганием, снижением работоспособности, раздражительностью.

Болевая торпидная форма длится долго, у многих больных она трансформируется в болевую приступообразную форму.

Болевая приступообразная форма (желчная колика). Основная характерная клиническая особенность этой формы — внезапно

возникающая и неоднократно рецидивирующая боль в области правого подреберья (желчная колика). Боль чрезвычайно интенсивная, носит колющий, режущий, раздирающий характер, локализуется в области желчного пузыря и **эпигастрии**. Характерна иррадиация боли в правую подлопаточную область, правое плечо, ключицу, область шеи, челюсть, за грудину. В некоторых случаях наблюдается иррадиация боли в область сердца, что может быть причиной ложной диагностики стенокардии. Однако возможна ситуация, когда желчная колика провоцирует истинную стенокардию. Во время приступа интенсивной боли в области желчного пузыря больные беспокойны: мечутся, стонут, кричат. Боли продолжаются около 2-6 ч (иногда меньше) и сопровождаются тошнотой, рвотой (часто с примесью желчи), ощущением горечи и сухости во рту, вздутием живота. При неукротимой рвоте можно предполагать вовлечение в воспалительный процесс поджелудочной железы.

Наиболее частыми причинами, вызывающими приступ желчной колики, являются погрешности в диете (употребление жирной, острой, жареной пищи), прием алкоголя, физическое и психоэмоциональное перенапряжение. У женщин желчная колика может провоцироваться менструацией, нередко отмечается во время беременности.

Объективное исследование больного выявляет **следующие** признаки:

- ожирение (часто, но не всегда);
- **ксантелазмы** (**липидные** желтоватые пятна) в области верхнего века, нередко **ксантоматоз**;
- **субиктеричность** склер и кожи (редко);
- зоны гиперестезии кожи соответственно зонам **Захарьина-Геда**: в области правого подреберья, правого плеча, угла правой лопатки, **паравертебральных** точках справа от **VIII-IX** грудных позвонков;
- умеренное вздутие живота;
- выраженная **пальпаторная** болезненность в области правого подреберья (максимальная — в проекции желчного пузыря) и правой прямой **мышцы** живота;
- напряжение мышц брюшной стенки в области правого подреберья (преимущественно в проекции желчного пузыря);
- положительные симптомы **Ортнера**, **Кера**, **Мерфи**, **Мюсси**;
- язык сухой, обложен;
- при затянувшемся приступе желчной колики, сопровождающемся воспалением желчного пузыря, могут иметь место признаки сердечно-сосудистой недостаточности, что выражается появлением одышки, цианоза, тахикардии, артериальной гипотензии, признаками нарушения микроциркуляции («мрамор-

ная» окраска кожи). Указанные явления чаще выражены у пожилых людей.

Клинические особенности различных форм ЖКБ в зависимости от локализации камня

Холестолитиаз (камень в желчном пузыре)

Клиническая симптоматика полностью соответствует вышеизложенной. Наиболее характерным при выраженной форме заболевания является болевой синдром (желчная колика).

Желчная колика — следствие спастических сокращений мускулатуры желчного пузыря, направленных на **то**, чтобы протолкнуть камень в пузырьный и далее в общий желчный проток. Иногда камень действительно выходит из желчного пузыря и может быть обнаружен при тщательном исследовании каловых масс. Однако наиболее часто после ликвидации спазма в **пузырно-шеечном** отделе (самопроизвольно или под влиянием спазмолитических средств) камень проскальзывает обратно в так называемую «немую» зону (тело желчного пузыря). После купирования приступа прекращается рвота, нормализуется температура тела, постепенно исчезает боль. Однако на протяжении нескольких дней могут сохраняться общая слабость, разбитость, плохой аппетит, неинтенсивная тупая боль в области правого подреберья постоянного характера.

У некоторых больных во время приступа удается прощупать увеличенный желчный пузырь. Однако наиболее часто это наблюдается в период ремиссии заболевания при обструкции пузырьного протока камнем (развивается водянка желчного пузыря). В этом случае остатки желчи всасываются, полость пузыря заполняется слизеподобной жидкостью, желчный пузырь прощупывается в виде **болезненного** опухолевидного гладкого образования, которое при глубоком вдохе может смещаться книзу вместе с печенью. Нижний полюс увеличенного желчного пузыря подвижен и смещается **кнутри** и **кнаружи**.

Водянка желчного пузыря может исчезнуть самостоятельно, если камень сумеет выйти из пузырьного протока в **ductus choledochus** или вернуться обратно в желчный пузырь и, следовательно, отток желчи восстановится. Однако часто желчный пузырь сморщивается, полость его исчезает («отключенный желчный **пузырь**»).

Следует также помнить об атипичных эквивалентах желчной колики. К ним относятся: периодические боли в правом плече, под правой лопаткой, в правом локтевом суставе и предплечье, в **эпигастрии** (при этом боли в подложечной области сочетаются с **диспептическими** явлениями — тошнотой, отрыжкой, изжогой и имитируют «желудочное **заболевание**»). Во всех случаях атипичных эквивалентов боли в проекции желчного пузыря маловыражены или даже совсем отсутствуют.

Холедохолитиаз (камень в общем желчном протоке)

По данным Глоуцала (1967) камни в общем желчном протоке наблюдаются у 10-25% больных **холецистолитиазом**. В большинстве случаев камни поступают в общий желчный проток из желчного пузыря. Значительно реже наблюдается самостоятельное (автохтонное) образование камней в **ductus choledochus**. Этому способствует наличие инфекции и препятствие оттоку желчи в **12-перстную** кишку. Автохтонные конкременты состоят из кальция **билирубината**, имеют коричневатый оттенок и, как правило, располагаются в **дистальном** отрезке общего желчного протока. Довольно часто встречается скопление замазкообразных масс и кристаллов кальция билирубината (в виде зерен), при этом общий желчный проток и **внутрипеченочные** желчные протоки оказываются расширенными.

Клиническая картина холедохолитиаза зависит от места расположения камня в общем желчном протоке. Камень в **супрадуоденальном** отрезке ductus choledochus может не проявляться клинически в связи с отсутствием обструкции и застоя **желчи**, особенно, если общий желчный проток расширен. Ущемление камня в конечном дистальном отрезке общего желчного протока вызывает значительные клинические проявления. Выделяют следующие клинические формы холедохолитиаза: латентную, **диспептическую**, клинически выраженную (полностью развитую), **холангитическую**.

Латентная форма холедохолитиаза характеризуется почти полным отсутствием жалоб, лишь периодически наблюдаются тупые боли в области правого подреберья.

Диспептическая форма. При этой форме в клинической картине на первый план выступают диспептические проявления — тошнота, отрыжка, горечь и сухость во рту, снижение аппетита. Возможно ощущение давящей **боли**, а иногда кратковременные приступы острой боли в правом подреберье, что может быть обусловлено преходящим ущемлением камня в **перипапиллярной** области. В этом случае наблюдается кратковременная желтуха. Спазм и отек слизистой оболочки общего желчного протока быстро ликвидируются, боли и желтуха исчезают.

Латентная и **диспептическая** формы холедохолитиаза имеют большое клиническое значение, так как маловыраженная симптоматика заболевания не привлекает пристального внимания больных и врачей, а между тем вследствие хронического застоя желчи и инфекции в **желчевыводящих** путях постепенно формируется значительное поражение печени.

Клинически выраженная (полностью развитая форма) характеризуется **триадой Вилляра** (желчная колика, лихорадка, желтуха), а также увеличением печени.

Желчная колика описана выше. Боли носят приступообразный, очень выраженный, интенсивный характер, локализуются в области правого подреберья, **иррадиируют** вправо и в спину. При лока-

лизации камня в области сосочка **Фатера** боли ощущаются в области XI грудного позвонка, а при ущемлении камня в сосочке — в левой **эпигастральной** области. Очень часто боль при холедохолитиазе сопровождается тошнотой и рвотой.

Лихорадка при **холедохолитиазе** обычно свидетельствует о развитии **холангита** и, как правило, сопровождается ознобом. При внезапной и полной закупорке холедоха инфекция отсутствует и температура тела нормальная.

Желтуха является важнейшим клиническим признаком холедохолитиаза. Она носит механический характер и появляется вследствие **обтурации** общего желчного протока. Желтуха появляется, как правило, через 12–24 ч после приступа боли и может продолжаться от нескольких часов или дней до нескольких недель. При этом желтуха сопровождается кожным зудом, моча приобретает темный цвет, содержит билирубин и не содержит уробилина. Стул ахоличен. Вначале желтуха имеет оттенок меди, а при длительном существовании приобретает зеленоватый оттенок.

При холедохолитиазе желтуха наблюдается у 50% больных, закупорка общего желчного протока не всегда бывает полной. Стойкая полная **обтурация** холедоха наблюдается лишь у 8–10% больных (при ущемлении камня в ампуле над сосочком **Фатера**).

У лиц пожилого возраста полная **обтурационная** желтуха при холедохолитиазе может развиваться постепенно, причем в преджелтушном периоде выраженного болевого синдрома не бывает. В этом случае следует проводить тщательную дифференциальную диагностику с раком головки поджелудочной железы или метастазами опухоли в регионарные лимфоузлы, сдавливающие **ductus choledochus**.

В ряде случаев возможно наличие вентильного камня в общем желчном протоке, который периодически может менять свое положение, открывая выход для желчи в **12-перстную** кишку. В связи с этим желтуха через несколько дней исчезает, однако в дальнейшем появляется вновь.

Холангитическая форма характеризуется развитием холангита и имеет следующую симптоматику:

- температура тела повышена, нередко до высоких цифр, сопровождается ознобом; следует заметить, что при холедохолитиазе инфекция и, следовательно, холангит развивается при неполной или перемежающейся закупорке общего желчного протока (в этом случае создаются условия для проникновении инфекции из кишечника восходящим путем);
- лихорадка сопровождается желтухой с типичными проявлениями механического (**подпеченочного**) типа (см. гл. «**Желтуха**»); желтуха носит перемежающийся характер. У некоторых больных желтуха отсутствует или выражена нерезко (**субиктерус**);
- наблюдается кожный зуд;

- боль в области правого подреберья обычно неинтенсивная, что объясняется постепенным растяжением общего желчного протока;
- характерно увеличение печени, при длительном существовании **холестаз** она становится плотной;
- часто наблюдается увеличение селезенки;
- при неполной, но длительной обструкции общего желчного протока и повторных эпизодах **холангита** может сформироваться вторичный **билиарный** цирроз печени.

Внутрипеченочный холелитиаз

Внутрипеченочные камни встречаются приблизительно у 5% больных **холелитиазом**. Обычно **внутрипеченочный холелитиаз** сочетается с наличием камней в желчном пузыре и общем желчном протоке. Развитию камней во **внутрипеченочных** протоках способствуют застой желчи и инфекция в общем желчном и общем печеночном протоках. Именно на этом фоне развивается множественный внутрипеченочный **микролитиаз**. Способствует развитию заболевания также и наличие гемолитической желтухи.

Основные симптомы **внутрипеченочного** холелитиаза:

- достаточно интенсивные боли в области правого подреберья (иногда **коликообразные**);
- периодически наблюдаются легкая **желтушность** и повышение температуры тела с ознобом. У многих больных желтуха может быть значительно выражена;
- тошнота, горечь и сухость во рту;
- увеличение, уплотнение и болезненность соответствующей доли печени.

Диагноз **внутрипеченочного** холелитиаза очень труден. При постановке диагноза кроме вышеназванных симптомов учитывают указания в анамнезе на наличие камней в желчном пузыре, общем желчном протоке, врожденную гемолитическую желтуху, длительное существование холангита после удаления желчного пузыря (при отсутствии камней во **внепеченочных** желчных путях). Для верификации диагноза применяют внутривенную **холангиографию**, лапароскопию, а в самых сложных случаях — даже операционную холангиографию.

Синдром Сейнта

Редкая, патология, представляющая собой сочетание желчнокаменной болезни с **диафрагмальной** грыжей и **дивертикулезом** толстой кишки.

У больных с диафрагмальной грыжей желчные камни встречаются в 2 раза чаще по сравнению с лицами, ее не имеющими. Возможно, это связано с тем, что при диафрагмальной грыже вследствие вовлечения блуждающего нерва нарушается функция

желчного пузыря, создаются условия для застоя желчи и увеличения ее **литогенности**.

Осложнения

Деструктивный холецистит

Самое частое осложнение ЖКБ. При этом осложнении наблюдается развитие **некробиотических** процессов в стенке желчного пузыря в силу следующих причин:

- повышение **внутрипузырного давления**, что сопровождается нарушением кровоснабжения стенки пузыря;
- давление камня на стенку пузыря, развитие в силу этого пролежня и дефекта стенки;
- снижение **жизнеспособности** стенки желчного пузыря, что способствует проникновению и размножению микроорганизмов, развитию тяжелого воспалительного процесса и гнойному расплавлению стенки желчного пузыря.

Деструктивный холецистит проявляется сильными болями в области правого подреберья и резко выраженной болезненностью при пальпации в проекции желчного пузыря, выраженным напряжением передней брюшной стенки в этой зоне, высокой температурой тела, выраженными симптомами интоксикации (головная боль, сухость языка, губ, отсутствие аппетита), резко выраженными изменениями общего анализа крови воспалительного характера (увеличение СОЭ, **нейтрофильный** лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево).

Деструктивный холецистит может осложниться *перфорацией желчного пузыря* и развитием *желчного перитонита*. В этом случае состояние больных очень тяжелое. Беспокоят резко выраженные боли в правой половине живота, высокая температура **тела**, симптомы тяжелой интоксикации, резко выражены болезненность и напряжение передней брюшной стенки в области желчного пузыря и правой половины живота, заострившиеся черты лица, быстро падает артериальное давление, развивается картина шока.

Эмпиема желчного пузыря

Эмпиема желчного пузыря чаще всего развивается при остром холецистите, ущемлении камня в пузырном протоке, наличии вирулентной инфекции.

В свою очередь, эмпиема желчного пузыря часто осложняется острым **холангитом**.

Основные симптомы эмпиемы желчного пузыря:

- резкие боли в области правого подреберья в течение нескольких дней;
- лихорадка с потрясающими ознобами;

- пальпируется **увеличенный**. резко болезненный, напряженный желчный пузырь;
- длительное время сохраняются симптомы раздражения брюшины, особенно в области правого подреберья (**глубокий вдох, кашлевой толчок**, движения туловища усиливают боль; брюшная стенка напряжена при пальпации);
- резко выражены симптомы интоксикации (общая слабость, отсутствие аппетита, проливные поты, сухость губ, языка, слизистой полости рта);
- резко выражены воспалительные изменения общего анализа периферической крови (увеличение СОЭ, лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево со значительным увеличением количества юных и **палочкоядерных** лейкоцитов).

Перихолецистит

Вследствие воспалительного процесса в желчном пузыре развивается **перихолецистит**, что приводит к образованию спаек (сращений) желчного пузыря с поперечной ободочной кишкой, желудком, сальником. Развитие спаечного процесса приводит к нарушению моторной функции кишечника, желудка, боли в правом подреберье становятся постоянными. Распознаванию спаечного процесса способствуют УЗИ, рентгеноскопия желудка и толстого кишечника.

Холангит

Развитие острого **холангита** резко ухудшает общее состояние больных ЖКБ. Основными проявлениями острого холангита являются:

- тяжелое общее состояние больного;
- высокая температура тела со значительными размахами между вечерними и утренними величинами;
- потрясающие ознобы;
- признаки тяжелой интоксикации (общая слабость, головная боль, отсутствие аппетита, сухость губ и языка);
- выраженные боли в области правого подреберья;
- желтуха;
- увеличенная, болезненная печень;
- при обзорной рентгенокопии брюшной полости обнаруживается высокое стояние правого купола диафрагмы и увеличение ее подвижности за счет увеличения печени;
- воспалительные изменения крови (увеличение СОЭ, гиперлейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость нейтрофилов, увеличение содержания **γ-глобулинов**).

Возможно развитие хронического холангита (см. гл. «Хронический холангит»).

Острый и хронический панкреатит

См. гл. «Панкреатит».

Вторичный билиарный цирроз печени

Развивается в том случае, если **обтурационная** желтуха сохраняется в течение длительного времени. Основные проявления соответствуют клинике, описанной в гл. «Билиарный цирроз печени».

Желчные свищи

К редким осложнениям **ЖКБ** относятся желчные свищи. Они бывают внешние и **внутренние**.

Внешние свищи формируются в правом верхнем квадранте живота при гнойном холецистите и встречаются редко.

Внутренние свищи представляют собой патологические сообщения между желчными путями (чаще всего желчным пузырем) и соседними полыми органами (**12-перстной**, ободочной кишкой, желудком). Камень приводит к развитию пролежня и некрозу стенки желчного пузыря, образованию воспалительного инфильтрата и спаек вокруг зоны некроза. Во время перфорации желчного пузыря формируется свищ, спайки выражены значительно, желчь остается **осумкованной**, и перитонит не развивается. Иногда отверстие свища закрывается камнем. Возможно развитие **билиобилиарных** свищей (**холецистохоледоховые** свищи — при прободении шейки желчного пузыря в общий желчный проток; **холецистогепатические** — сообщение между желчным пузырем и печеночным протоком).

В диагностике внутренних желчных свищей большая роль принадлежит рентгенологическому исследованию, выявляются следующие признаки:

- присутствие газа в желчных путях (**аэрохолия**);
- на обзорном рентгеновском снимке можно выявить присутствие контрастного камня; неконтрастные камни могут обнаруживаться в виде дефекта наполнения при рентгенологическом исследовании пищеварительного тракта;
- при исследовании пищеварительного тракта желчный пузырь или желчные пути заполняются бариевой массой.

Непроходимость кишечника, вызванная желчным камнем

Камень проникает в кишечник через свищ или путем прохождения через общий желчный проток и сосочек **Фатера**. Вызвать непроходимость кишечника может только камень размером больше 2,5 см в диаметре. Обычно камень застревает в **дистальном** отделе подвздошной кишки

Непроходимость кишечника, обусловленная желчными камнями, наблюдается при холелитиазе очень редко (всего лишь в 0.2-0.3%) и преимущественно у лиц в возрасте старше 70 лет.

Воспалительный стеноз общего печеночного протока

При **холецистолитиазе** возможен переход воспалительного процесса на общий печеночный проток, что приводит к развитию воспалительного стеноза (синдром Мирицци). В этом случае больных беспокоят давящие или **коликообразные** боли в области правого подреберья. Желтухи может не быть, так как полной обструкции общего желчного протока не происходит. В диагностике синдрома Мирицци важная роль принадлежит УЗИ.

Реактивный гепатит

Холелитиаз может осложниться развитием воспалительного процесса в печени (реактивный гепатит) различной степени выраженности. Гепатит проявляется увеличением печени, появлением синдрома цитолиза **гепатоцитов** (повышение активности в крови **аланиновой аминотрансферазы**, **фруктозо-1,6-фосфатальдолазы**, **органоспецифических ферментов** — аргиназы, орнитин-карбамоилтрансферазы, **фруктозо-1-фосфатальдолазы** и др.).

Рубцовый стеноз сосочка Фатера

Развивается наиболее часто при холедохолитиазе, обычно при расположении камней в **препапиллярной** области. Механизм развития **рубцового** стеноза сосочка Фатера — это воспалительный процесс или (реже) ущемление камня в сосочке Фатера.

Основные клинические проявления рубцового стеноза сосочка Фатера:

- давящая боль в **эпигастральной** области, преимущественно над пупком; нередко боли достаточно интенсивные;
- чувство полноты в **эпигастрии**, отрыжка, тошнота, непереносимость жиров;
- перемежающаяся желтуха (полной закупорки сосочка Фатера, как правило, не бывает);
- развитие **холангита** с повышением температуры тела, ознобом, кожным зудом;
- поражение печени (вторичный гепатит) и поджелудочной железы (панкреатит);
- внутривенная **холангиография** выявляет **дилатацию** **внепеченочных** желчных путей, длительную задержку контрастного вещества в желчных путях; важным рентгенологическим признаком является отек сосочка, который в виде перевернутого гриба выпячивает складки слизистой оболочки **12-перстной кишки**;
- томографическое исследование выявляет сужение **интрамурального** отдела общего желчного протока; в некоторых случа-

ях сужение канала сосочка **Фатера** удается выявить только с помощью лапароскопической **холангиографии**.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: повышение содержания билирубина (в основном, **конъюгированной** фракции), щелочной **фосфатазы**, **нуклеотидазы**, **γ-глутамилтранспептидазы**, холестерина, **триглицеридов**, **β-липопротеинов**, у-глобулина; при развитии реактивного гепатита наблюдается синдром цитолиза **гепатоцитов** — **аланиновой аминотрансферазы**, **фруктозо-1-фосфата альдолазы**, **орнитинкарбамоилтрансферазы**.
3. **ОАМ**: обнаруживается **билирубинурия**.
4. Рентгенологическое исследование и УЗИ желчного пузыря и **желчевыводящих** путей — см. выше.
5. **Дуоденальное** зондирование (может быть выполнено в фазе ремиссии **ЖКБ**): при закупорке камнем общего желчного протока все порции отсутствуют; при закупорке пузырного протока — отсутствует пузырная порция.

Пузырная желчь: повышение удельного веса желчи и активности **перекисного** окисления **липидов**, микролиты, «песок», снижение **холато-холестеринового коэффициента**, уменьшение содержания **холевой** и увеличение — **литохолевой** желчных кислот, снижение **липидного** комплекса, большое количество кристаллов холестерина, кальция **билирубината**, лейкоцитов, мелкого цилиндрического и широкого эпителия.

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. БАК: определение содержания билирубина, **аминотрансфераз**, щелочной фосфатазы, у-глутамилтранспептидазы, **β-липопротеинов**, триглицеридов.
3. Определение **литогенности** желчи (в **физико-химической** и латентной стадиях **ЖКБ**).
4. Дуоденальное зондирование (в физико-химической и латентной стадиях **ЖКБ**).
5. УЗИ желчевыводящих путей и печени.
6. Рентгенологическое исследование желчевыводящих путей (обзорная рентгеноскопия, **пероральная холецистография**, внутривенная **холангиохолецистография**) при неинформативности УЗИ.

ЯТРОГЕННАЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Ятрогенной называется желчнокаменная болезнь, развивающаяся в связи с определенными врачебными назначениями и манипуляциями. Все случаи **ятрогенной** желчнокаменной болезни целесообразно разделить на две большие группы: терапевтическую и хирургическую (Ю. М. Дедерер, 1988). В терапевтическую группу относят случаи возникновения болезни в связи с назначением тех или иных медикаментов, диеты или режима, в хирургическую — заболевания, вызванные оперативным вмешательством на желчных путях или других органах.

Терапевтическая группа

1. Лечение **мисклероном (клофибратом)**. Больные, принимающие **клофибрат**, в 4 раза чаще болеют ЖКБ. **Клофибрат** увеличивает секрецию в желчь холестерина и одновременно уменьшает количество синтезируемых желчных кислот. Увеличение **литогенности** желчи в результате применения **клофибрата** продолжается около полугода, именно в этот период больным рекомендуется назначать хенодезоксихолевую кислоту с целью профилактики образования холестериновых желчных камней.
2. Лечение никотиновой кислотой, согласно данным американской исследовательской группы, вызывает увеличение индекса **литогенности** желчи и способствует образованию камней. Однако Ю. М. Дедерер на собственном материале не смог подтвердить этих данных.
3. Лечение эстрогенами и прием противозачаточных гормональных средств приводят к образованию холестериновых желчных камней. Эстрогены нарушают сократительную функцию желчного пузыря, вызывают стаз желчи, синтез желчных кислот, увеличивают кристаллизацию холестерина в желчи.
4. Диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами, у больных **гипертриглицеридемией** повышает **литогенность** желчи и способствует развитию желчных камней.
5. Лечение голодом вызывает нарушение функции желчного пузыря и выключение желчных кислот из **энтерогапатической** циркуляции.

Хирургическая группа

1. Лигатуры, наложенные на разрез общего желчного или печеночного протока.
2. Стриктуры, возникающие после оперативных вмешательств, следствием которых является стаз желчи, хронический **воспа-**

лительный процесс и образование в дальнейшем преимущественно пигментных камней.

3. Введение в желчные ходы различных инородных тел (резиновые и пластмассовые дренажи).

Механизм образования камней при стриктурах, приводящих к нарушению проходимости желчи, заключается в возникновении хронического воспалительного процесса. Бактериальная флора, особенно кишечная палочка, выделяя **β -глюкуронидазу**, превращает **конъюгированный** билирубин в свободный. Последний почти нерастворим в воде, что приводит к выпадению его в осадок. Именно поэтому в желчных путях образуются пигментные желчные камни.

Лигатуры и дренажи приводят к выпадению на них компонентов желчи и способствуют образованию камней.

Учащение образования камней может быть вызвано также обширными резекциями **дистального** отдела тонкой кишки (нарушение **энтерогепатической** циркуляции, большие потери желчных кислот с калом), **ваготомией** (нарушение моторной функции желчного пузыря, развитие стаза желчи и нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, кроме того, увеличение насыщенности желчи холестерином).

Клинические симптомы и программа обследования аналогичны таковым при **неятрогенной** желчнокаменной болезни.

ХОЛАНГИТ

Холангит — воспалительный процесс в желчных протоках (холангиолит — поражение мелких желчных протоков; **холангит** или ангиохолит — поражение более крупных внутри- и **внепеченочных** желчных протоков; **холедохит** — поражение общего желчного протока; **папиллит** — поражение области **фатерова** соска).

Классификация

(Ю. И. Фишзон-Рысс, Н. А. Пострелов, 1985).

1. По этиологии:
 - 1.1. Бактериальный.
 - 1.2. **Гельминтозный**.
 - 1.3. Токсический и **токсико-аллергический**.
 - 1.4. Вирусный.
 - 1.5. Аутоиммунный.
2. По течению:
 - 2.1. Острый.
 - 2.2. Хронический.
3. По патогенезу:
 - 3.1. Первичный (бактериальный, **гельминтозный**, аутоиммунный).
 - 3.2. Вторичный и симптоматический:
 - 3.2.1. На почве **подпеченочного холестаза**:
 - 3.2.1.1. Камни **гепатохоледоха**.
 - 3.2.1.2. **Рубцовые** и воспалительные стриктуры магистральных желчных протоков и большого дуоденального соска.
 - 3.2.1.3. Злокачественные и доброкачественные опухоли с окклюзией гепатохоледоха или большого дуоденального соска.
 - 3.2.1.4. Панкреатиты со **сдавлением** холедоха.
 - 3.2.2. На почве заболеваний без подпеченочного холестаза:
 - 3.2.2.1. **Билиодигестивные** анастомозы и свищи.
 - 3.2.2.2. Недостаточность сфинктера **Одди**.
 - 3.2.2.3. Послеоперационный холангит.
 - 3.2.2.4. **Холестатические** гепатиты и **билиарный** цирроз печени.
4. По типу воспаления и морфологических изменений:
 - 4.1. Катаральный.
 - 4.2. Гнойный.
 - 4.3. **Обструктивный**.

- 4.4. Деструктивный негнойный.
5. По характеру осложнений:
 - 5.1. Абсцессы печени.
 - 5.2. Некроз и перфорация **гепатохоледоха**.
 - 5.3. Сепсис с внепеченочными гнойными очагами.
 - 5.4. Бактериально-токсический шок.
 - 5.5. Острая почечная недостаточность.

Наиболее часто **холангиты** имеют бактериальную природу и возбудителями чаще всего являются кишечная палочка, энтерококки, бацилла **Фридлендера**, пневмококки, стрептококки.

Холангит острый

Клиническая картина

В *первой стадии* основной симптом — высокая температура тела с потрясающими повторяющимися ознобами. Начало внезапное, бурное. Температура тела повышается ежедневно или 1 раз в 2-3 дня. Характерны также схваткообразные боли в правом подреберье, рвота. Развивается выраженная слабость, снижается артериальное давление.

Во *второй стадии* к вышеописанным симптомам присоединяется увеличение печени, она резко болезненна, нарушаются печеночные функциональные пробы, возникает **субиктеричность**, а затем — небольшая желтуха. К концу первой недели увеличивается селезенка. Особенно тяжело протекают пневмококковые холангиты, чаще всего осложняющиеся развитием абсцессов печени.

В *третьей стадии*, если не наступает улучшение, развивается картина печеночной недостаточности с выраженной желтухой, одновременно появляются выраженные изменения в моче, повышаются мочевины и **креатинин** в крови (**гепаторенальный синдром**), значительно нарушается сердечная деятельность (тахикардия, глухие тоны сердца, аритмия, дистрофические изменения миокарда на ЭКГ), возможны коллапсы, часто возникает панкреатит.

В *четвертой, конечной, стадии* развиваются выраженная печеночно-почечная недостаточность, кома.

Острые катаральные холангиты проявляются повышением температуры тела, ознобами, увеличением и болезненностью печени, но выраженность интоксикации не достигает очень тяжелой степени.

Гнойный холангит протекает очень тяжело, характерна выраженная интоксикация вплоть до развития бактериально-токсического шока. Нередко поражение ЦНС в виде **прострации**, помрачения сознания. Гнойный холангит часто осложняется **поддиафрагмальным, внутripеченочным** абсцессом, реактивным **экссудативным** плевритом и эмпиемой плевры, абсцессом легких, перитонитом, эндокардитом, панкреатитом.

Лабораторные данные

1. ОАК: умеренный или высокий (более $1.5 \cdot 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз, сдвиг формулы крови влево, токсическая зернистость **нейтрофилов**, увеличение СОЭ.
2. БАК: повышение содержания билирубина с преобладанием **конъюгированной** фракции, α_2 - и γ -глобулинов, **трансаминаз**, щелочной **фосфатазы**, **γ -глутамилтранспептидазы**, **сиаловых кислот**, фибрина, **серомукоида**.
3. ОА мочи: появление белка, цилиндров, билирубина.

Инструментальные данные

Хроматическое фракционное дуоденальное зондирование. Порция В: в большом количестве мелкий цилиндрический эпителий. Порция С: снижение концентрации **липидного** комплекса, повышение содержания сиаловых кислот, фибрина, **трансаминаз**, высевание обильной бактериальной флоры, возможно обнаружение большого количества лейкоцитов. Ультразвуковое исследование — увеличение размеров печени, расширение **внутрипеченочных** желчных протоков.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала. Исследование мочи на желчные пигменты.
2. БАК: общий белок и его фракции, **сиаловые** кислоты, фибрин, **серомукоид**, **трансаминазы**, **альдолаза**, щелочная **фосфатаза**, билирубин, **γ -глутамилтранспептидаза**, мочевины, **креатинин**.
3. Исследование крови на стерильность.
4. Дуоденальное фракционное зондирование с бактериологическим исследованием порций В и С и определение чувствительности флоры к антибиотикам.
5. Ультразвуковое исследование печени и **желчевыводящих** путей.

Холангит хронический

Хронический **холангит** представляет собой хроническое бактериальное воспаление желчных протоков (**внепеченочных** и **внутрипеченочных**).

Клиническая картина

Латентная форма: боли и болезненность в правом подреберье нерезкие или отсутствуют, слабость, ознобы, **субфебрильная** температура тела, изредка кожный зуд, **иктеричность** кожи и видимых слизистых оболочек, постепенное увеличение печени.

Рецидивирующая форма: боли и болезненность в правом подреберье при пальпации, тошнота, горечь во рту, кожный зуд; в периоде обострения — желтуха, лихорадка, возможен **продолжитель-**

ный субфебрилитет; при длительном течении — утолщение концевых фаланг в виде барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол, печень и селезенка увеличены, плотны.

Затяжная септическая форма: тяжелое течение с лихорадкой, ознобами, болями в правом подреберье, увеличением печени, селезенки, тяжелой интоксикацией, поражением почек, желтухой. Напоминает септический эндокардит.

Склерозирующая (стенозирующая) форма: общая слабость, недомогание, повышение температуры тела, ознобы, кожный зуд, желтуха, увеличение печени, селезенки.

В поздних стадиях хронических **холангитов** возможно развитие **билиарного** цирроза печени.

Лабораторные данные

Те же, что при остром **холангите**, но для хронического более закономерна **анемия**.

Инструментальные данные

Те же, что при остром холангите. Внутривенная **холангиография** или эндоскопическая ретроградная **панкреатохолангиография** выявляет расширенные желчные протоки (вне- и **внутрипеченочные**), при **склерозирующем** холангите — **внутрипеченочные** протоки в виде четок, часто резко суженные с уменьшенной ветвистостью, сужение в некоторых отделах или на всем протяжении общего желчного протока.

Программа обследования

Та же, что при остром холангите. Кроме **того**, в затруднительных дифференциально-диагностических случаях необходима лапароскопия с **холангиографией** и прицельной биопсией печени.

Диагноз

Диагноз формулируется исходя из этиологических и патогенетических особенностей холангита и его роли в ряду других проявлений патологического процесса.

Первичные холангиты развиваются как самостоятельное заболевание. Среди них следует выделить первичный **склерозирующий** холангит — заболевание предположительно аутоиммунной природы. В качестве первичного описывают также «восточный холангит» — недостаточно изученную форму, эндемическую для некоторых районов Азии и, возможно, связанную с **клонорхозом**. При вторичном симптоматическом холангите на первое место выдвигается заболевание, послужившее предпосылкой его развития или с ним ассоциирующееся. Правда, при **холестатическом** гепатите и первичном **билиарном** циррозе печени не принято оговаривать участие холангита в формировании патологического процесса, но это уместно подразумевать. Если холангит выступает в качестве самостоятельного заболевания, его первичность целесообразно **отра-**

зять в диагнозе. Тем самым подчеркивается обособление подобных редких форм из абсолютно **преобладающих** по частоте случаев вторичного **холангита**.

Примеры формулировки диагноза

1. Острый первичный бактериальный холангит, сепсис, абсцессы печени.
2. Желчнокаменная болезнь (холедохолитиаз), обострение вторичного бактериального холангита.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы, **вызывающее** при **прогрессировании** патологического процесса нарушение проходимости ее протоков, склероз паренхимы и значительное нарушение **экзо-** и эндокринной функций.

Различают первичный и вторичный ХП. При первичном панкреатите воспалительный процесс изначально локализуется в поджелудочной железе. Вторичный (сопутствующий) ХП развивается на фоне каких-либо других заболеваний, чаще всего органов пищеварения (язвенная болезнь желудка, **12-перстной** кишки, воспалительные заболевания **желчевыводящих** путей и др.) (А. Л. Гребенев, 1996).

Этиология

Злоупотребление алкоголем

Ведущей причиной развития ХП является злоупотребление алкоголем (Takeuchi, 1990). По данным зарубежных авторов, полученным в последние годы, частота алкогольного панкреатита составляет от 40 до 95% всех этиологических форм заболевания.

Употребление 100 г алкоголя или 2 л пива ежедневно в течение 3-5 лет приводит к гистологическим изменениям поджелудочной железы. Клинически выраженные проявления хронического панкреатита развиваются у женщин через 10-12 лет, а у мужчин — через **17-18** лет от начала систематического употребления алкоголя (С. С. Бацков и соавт., 1996). Существует линейная зависимость между риском развития панкреатита и количеством ежедневно употребляемого алкоголя, начиная с минимальной дозы 20 г в сутки (Д. Ф. Благовидов, П. Ф. Ганжа, 1988). По данным Durbec и соавт. (1986) у многих больных ХП ежедневное употребление алкоголя составляло от 20 до 80 г, а продолжительность употребления его до появления симптомов заболевания — 5 лет и более.

В развитии алкогольного панкреатита имеет значение также определенная генетически обусловленная предрасположенность. Развитию хронического алкогольного панкреатита способствует также сочетание злоупотребления алкоголем и избыточного приема пищи, богатой жирами и белками.

Согласно современным представлениям в течении алкогольного панкреатита можно выделить две стадии развития:

- воспалительную;
- **кальцифицирующую.**

В I стадии выявляются повреждения эпителиальных клеток панкреатических протоков, воспалительная инфильтрация парен-

химии различных участков поджелудочной железы. Во II стадии развиваются фиброз и **обтурация** протоков, а также появляются очаги обызвествления в паренхиме поджелудочной железы и формируются камни в ее протоках (**кальцифицирующий ХП**).

Основными факторами патогенеза хронического алкогольного панкреатита являются следующие:

- **токсико-метаболическое** и **повреждающее** действие алкоголя на поджелудочную железу. Установлено, что даже после разового приема большого количества алкоголя развиваются дегенеративные и выраженные **гипоксические** изменения в ацинарных клетках. При продолжительном употреблении алкоголя образуются очаги дегенерации в цитоплазме ацинарных клеток эпителия протоков, некроз, атрофия, фиброз, **кальцификация** железы;
- нарушение функции сфинктера **Одди** (уменьшение амплитуды его сокращений и увеличение количества ретроградных перистальтических волн (**дуодено-панкреатический** рефлюкс) и повышение давления в панкреатическом протоке, что способствует застою панкреатического секрета и поддерживает воспалительные изменения;
- нарушение секреторной функции поджелудочной железы и преципитация белка в ее протоках. В начальном периоде алкоголь может стимулировать функцию поджелудочной железы за счет усиления воздействия секретина, **гастрина**, панкреозимина на **ацинозную** ткань, однако под влиянием длительного его употребления **экзокринная** функция поджелудочной железы угнетается. При этом имеется диссоциированное ее нарушение — снижается преимущественно секреция воды и бикарбонатов. Секреция же пищеварительных ферментов уменьшается в меньшей мере. В итоге происходит уменьшение объема жидкой части панкреатического секрета, увеличение его вязкости, и наступает преципитация белка. Белковые преципитаты, увеличиваясь в своем количестве и объеме, постепенно вызывают сужение протоков с последующей полной их обструкцией. При продолжающейся секреторной деятельности поджелудочной железы это приводит к прогрессирующему увеличению давления в протоках железы и ее отеку. Избыточное **употребление** с пищей белков и жиров усиливает неблагоприятные эффекты алкоголя. В частности, избыток белка в диете увеличивает его концентрацию и, следовательно, преципитацию в панкреатическом секрете, что способствует в последующем развитию обструкции протоков. Следует также учесть, что и белок и жиры стимулируют секреторную активность поджелудочной железы, это в свою очередь в условиях обструкции протоков способствует увеличению **внутрипротоковой гипертензии**, **прогрессированию** отека и воспаления поджелудочной железы;

- усиленное выделение с желчью продуктов **свободнорадикального** окисления жирных кислот и **перекисных** соединений, которые легко попадают в панкреатический проток при наличии **дуодено-панкреатического рефлюкса**, поддерживает воспалительный процесс в поджелудочной железе и способствует образованию **кальцификатов**.

Заболевания желчевыводящих путей и печени

Согласно мнению А. Я. Губергрица, заболевания желчевыводящих путей бывают причиной развития ХП у **63%** больных. Основными механизмами развития ХП при заболеваниях желчевыводящих путей являются:

- переход инфекции из желчевыводящих протоков в поджелудочную железу по общим лимфатическим путям (Ф. И. Комаров, 1983);
- затруднение оттока панкреатического секрета и развитие **гипертензии** в панкреатических протоках с последующим развитием отека в поджелудочной железе. Такая ситуация возникает при наличии камней и **стенозирующего** процесса в общем желчном протоке;
- **билиарный рефлюкс** в протоки поджелудочной железы; при этом желчные кислоты и другие ингредиенты желчи оказывают повреждающее влияние на эпителий протоков и паренхиму поджелудочной железы и способствуют развитию в ней воспаления.

Развитию ХП при заболеваниях желчевыводящих путей в значительной мере способствуют хронические заболевания печени (хронический гепатит, цирроз). **Нарушение** функции печени при этих заболеваниях обуславливает продукцию патологически измененной желчи, содержащей большое количество перекисей, свободных радикалов, которые при попадании вместе с желчью в панкреатические протоки инициируют в них преципитацию белков, образование камней, развитие воспаления в поджелудочной железе.

Заболевания 12-перстной кишки и большого дуоденального соска

Развитие ХП возможно при выраженном и длительно существующем хроническом дуодените (**особенно** при атрофии слизистой оболочки 12-перстной кишки и дефиците эндогенного секретина). Механизм развития ХП при воспалительно-дистрофических поражениях 12-перстной кишки соответствует основным положениям теории патогенеза М. Богера (1984) (см. далее).

При патологии 12-перстной кишки развитие ХП очень часто связано с **рефлюксом** содержимого 12-перстной кишки в протоки поджелудочной железы. **Дуоденопанкреатический** рефлюкс возникает при:

- наличии недостаточности большого дуоденального соска (гипотонии сфинктера **Одди**);
- развитии дуоденального стаза, вызывающего повышение **внутридуоденального** давления (хронической дуоденальной непроходимости);
- комбинации этих двух состояний (М. И. Кузин и соавт., 1985).

При гипотонии сфинктера Одди нарушен его **запирательный** механизм, развивается **гипотензия** желчных и панкреатических протоков, происходит забрасывание в них дуоденального содержимого и вследствие этого развиваются холецистит, холангит, панкреатит. Основными причинами, приводящими к недостаточности большого дуоденального соска, являются прохождение через него камня, развитие **папилита**, нарушение моторики **12-перстной** кишки.

О причинах развития и методах диагностики хронической дуоденальной непроходимости — см. в книге А. Н. **Окорокова** «Лечение болезней внутренних органов», т. 1. Здесь же укажем, что хроническое нарушение дуоденальной проходимости может быть обусловлено механическими и функциональными причинами. Среди механических факторов следует назвать кольцевидную поджелудочную железу, **рубцовые** сужения и **сдавление дуоденоюнального** перехода верхнебрыжеечными сосудами (**артериомезентериальная компрессия**), рубцовые изменения и лимфаденит в области связки **Трейтца**, синдром приводящей петли после резекции желудка по **Бильрот-II** или гастростомии и др.

Огромное значение в развитии хронического нарушения дуоденальной проходимости имеет моторная дисфункция **12-перстной** кишки: в ранних стадиях по гиперкинетическому, в последующем — по выраженному гипокINETическому типу.

Развитию **ХП** способствуют дивертикулы **12-перстной** кишки, в особенности **околососочковые**. М. И. Кузин и соавт. (1985) указывают, что при впадении панкреатического и желчного протоков в полость дивертикула возникают спазм или атония сфинктера Одди и нарушение **оттока** желчи и панкреатического секрета на почве **дивертикулита**. При впадении протоков в **12-перстную** кишку вблизи дивертикула может происходить сдавление протоков дивертикулом.

Развитие **ХП** может быть осложнением язвенной болезни желудка и **12-перстной** кишки — при **пенетрации** язвы, расположенной на задней стенке желудка или **12-перстной** кишки, в поджелудочную железу.

Алиментарный фактор

Известно, что обильный прием пищи, особенно жирной, острой, жареной провоцирует обострение **ХП**. Наряду с этим значительное снижение содержания белка в рационе способствует снижению секреторной функции поджелудочной железы и развитию

1. Подтверждением большой роли белкового дефицита в развитии ХП являются фиброз и атрофия поджелудочной железы и ее выраженная секреторная недостаточность при циррозе печени, синдроме **малъабсорбции**. Способствует развитию ХП также полигиповитаминоз. В частности, установлено, что гиповитаминоз А сопровождается метаплазией и **десквамацией** эпителия поджелудочной железы, обструкцией протоков и развитием хронического воспаления.

При дефиците белка и витаминов поджелудочная железа становится значительно более чувствительной к воздействию и других этиологических факторов.

Генетически обусловленные нарушения белкового обмена

Возможно развитие ХП, связанного с генетическими нарушениями белкового обмена, из-за избыточного выделения с мочой отдельных аминокислот — **цистеина**, лизина, аргинина, орнитина.

Влияние лекарственных препаратов

В ряде случаев ХП может быть обусловлен приемом (особенно длительным) некоторых лекарственных средств: **цитостатиков**, эстрогенов, **глюкокортикоидов** и др. Наиболее часто регистрируется связь рецидивирующего панкреатита с лечением **глюкокортикоидными** препаратами. Механизм развития ХП при длительном лечении **глюкокортикоидами** точно не известен. Предполагается роль значительного повышения вязкости панкреатического секрета, **гиперлипидемии**, **внутрисосудистого** свертывания крови в сосудах поджелудочной железы. Описаны случаи развития ХП на фоне лечения сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными средствами, **тиазидными** диуретиками, ингибиторами холинэстеразы.

Вирусная инфекция

Установлено, что некоторые вирусы могут быть причиной развития как острого, так и хронического панкреатита. Допускается роль вируса гепатита В (он способен реплицироваться в клетках поджелудочной железы), вируса **Коксаки** подгруппы В.

Е. И. **Ткаченко**, С. С. Бацков (1993) показали наличие антител к антигену вируса Коксаки В у $1/3$ больных хроническим панкреатитом, причем чаще у лиц с антигенами **HLA CW2**. Убедительным доказательством роли вирусов в развитии ХП является обнаружение у 20% больных антител к РНК, что связано с репликацией **РНК-содержащих** вирусов.

Нарушение кровообращения в поджелудочной железе

Изменения сосудов, **кровоснабжающих** поджелудочную железу (выраженные **атеросклеротические** изменения, тромбоз, эмболия, воспалительные изменения при системных **васкулитах**), могут вызывать развитие ХП. В патогенезе так называемого **ишемического**

панкреатита имеют значение ишемия поджелудочной железы, ацидоз, активация **лизосомальных** ферментов, избыточное накопление в клетках ионов кальция, увеличение интенсивности процессов **свободнорадикального** окисления и накопление **перекисных** соединений и свободных радикалов, активация ферментов протеолиза.

Гиперлиппротеинемия

Гиперлиппротеинемии любого генеза (как **первичные**, так и вторичные) могут приводить к развитию ХП. При наследственной **гиперлипидемии** симптомы панкреатита появляются уже с детства. Наиболее часто ХП развивается у пациентов с гиперхиломикронемией (I и V типы Гиперлиппротеинемии по **Фредриксену**). В патогенезе **гиперлипидемических** панкреатитов имеют значение обструкция сосудов железы жировыми частицами, жировая инфильтрация **ацинозных** клеток, появление большого количества **цитотоксичных** свободных жирных кислот, образовавшихся в результате интенсивного гидролиза **триглицеридов** под влиянием избыточно выделяющейся липазы.

Гиперпаратиреоз

Согласно современным данным, ХП встречается при **гиперпаратиреозе** в 10-19% случаев и его развитие обусловлено избыточной секрецией **паратгормона** и **гиперкальциемией**. Увеличение содержания свободного Ca^{2+} в **ацинарных** клетках стимулирует секрецию ферментов; высокий уровень кальция в панкреатическом секрете способствует активизации **трипсиногена** и панкреатической липазы и, следовательно, **аутолизу** поджелудочной железы. При этом кальций осаждается в щелочной среде в виде кальция фосфата, образуются камни протоков, и развивается **кальцификация** железы.

Перенесенный острый панкреатит

М. И. Кузин и **соавт.** (1985) указывают, что ХП оказывается часто не самостоятельным заболеванием, а лишь фазовым состоянием, продолжением и исходом острого панкреатита. По данным Г. М. **Маждракова**, переход острого панкреатита в хронический наблюдается у 10% больных.

Генетическая предрасположенность

Существуют данные, подтверждающие участие генетических факторов в развитии ХП. Так, установлено, что у больных ХП чаще по сравнению со здоровыми выявляются антигены системы **HLA A1**, **B8**, **B27**, **CW1** и значительно реже — **CW4** и **A2**. У больных, имеющих выявленные антипанкреатические антитела, чаще обнаруживается антиген **HLA B15**.

Идиопатический хронический панкреатит

Этиологические факторы ХП удается установить лишь у 60–80% больных. В остальных случаях выявить этиологию заболевания не удается. В этом случае говорят об **идиопатическом ХП**.

Патогенез

Патогенез различных этиологических вариантов ХП изложен при их описании. Однако существуют определенные патогенетические общности и закономерности развития ХП, несмотря на различия в этиологии. Такой обобщающей теорией патогенеза ХП можно считать *теорию М. Богера* (1984).

При различных заболеваниях органов пищеварения, алкоголизме, интоксикациях и под влиянием других этиологических факторов развиваются дистрофические, а затем **атрофические** изменения слизистой оболочки **12-перстной** кишки, снижается ее регенераторная способность. Дистрофия и атрофия слизистой оболочки 12-перстной кишки ведут к нарушению продукции секретина и **холецистокинина-панкреозимина**. Секретин регулирует объем панкреатического сока, количество в нем **бикарбонатов**, уменьшает дуоденальную моторику, моторику желудка, кишечника, снижает давление в 12-перстной кишке и панкреатическом протоке, снимает спазм сфинктера **Одди**.

Под влиянием дефицита секретина:

- повышается давление в 12-перстной кишке;
- **спазмируется** сфинктер Одди;
- увеличивается давление в панкреатическом протоке;
- снижается объем панкреатического сока (в основном, за счет жидкой его части);
- снижается секреция бикарбонатов;
- сгущается панкреатический сок и повышается концентрация в нем белка;
- увеличивается вязкость панкреатического сока, снижается скорость его оттока, это усугубляется спазмом сфинктера Одди, повышением давления в панкреатическом протоке.

Замедление оттока панкреатического сока в сочетании с повышением его вязкости и содержания белка приводит к его преципитации, образуются *белковые пробки*, которые закупоривают различные отделы панкреатических протоков.

При значительном периодическом повышении секреторной деятельности поджелудочной железы (алкоголь, острая пища) первоначально возникает *расширение протоков железы*; в дальнейшем при сохранении секреторной деятельности панкреатический секрет выходит в окружающую межуточную ткань, развивается *отек поджелудочной железы*.

В условиях отека в результате механического **сдавления** и нарушения трофики происходит **атрофия ацинарных желез** с заменой их соединительной тканью (нетриптический вариант хронического панкреатита).

В некоторых случаях при наличии существенного препятствия оттоку панкреатического сока и усиленной секреторной деятельности ацинарных желез происходит разрыв **базальной** мембраны ацинарных клеток с **выходом в окружающую ткань ферментов**. В условиях локального ацидоза (под влиянием различных токсических факторов) наблюдается **активация протеолитических ферментов** и **ограниченное самопереваривание железы** (**триптическая** рецидивирующая форма по М. Богеру) (рис. 28).



Рис. 28. Схема патогенеза хронического панкреатита (М. Богер, 1984).

В патогенезе ХП также имеет значение активация **калликреин-кининовой**, свертывающей и **фибринолитической** систем. Это обуславливает развитие *тромбозов, кровоизлияний, некрозов, нарушений микроциркуляции*.

В последние годы **обсуждается роль аллергических и иммунологических механизмов** ХП, придается значение развитию реакции замедленного типа, уменьшению количества **Т-лимфоцитов**, повышению функции **Т-лимфоцитов-хелперов**, появлению антител к поджелудочной железе (антитела к ткани поджелудочной железы выявляются в **44.5%** случаев). Иммунологические процессы могут обусловить **внутрипанкреатическую** активность трипсина. Хронический панкреатит с иммунологическими нарушениями встречается чаще у женщин и протекает более тяжело по сравнению с формой без выраженных иммунологических нарушений.

Патогенез хронического кальцифицирующего панкреатита

Хронический **кальцифицирующий** панкреатит (**ХПК**) составляет от 50 до **95%** всех форм панкреатитов (Bernard, 1994). Наиболее часто ХПК встречается в высокоразвитых странах Запада и ассоциируется с употреблением алкоголя. Патогенез ХПК связан с нарушением формирования растворимых **белково-кальциевых ассоциатов**. На самых ранних этапах формирования ХПК в протоках поджелудочной железы выявляются белковые преципитаты. Они представляют собой нерастворимый фибриллярный белок в сочетании с отложениями кальция карбонатов. Этот белок выделен и назван **литостатином**. Он присутствует в панкреатическом соке здоровых людей. Его роль заключается в поддержании кальция в растворимом состоянии, **ингибировании нуклеации**, агрегации и образования кристаллов солей кальция. Предполагается, что при ХПК уменьшаются возможности синтеза общего пула **литостатина** в условиях повышенной потребности в нем. Такие состояния возникают при усилении гидролиза белка в панкреатическом соке, индукции полимеризации белковых компонентов, увеличении секреции кальциевых солей. Установлено (Ю. Х. **Мараковский**, 1984), что **перекисное** окисление **липидов** инициирует спонтанный гидролиз панкреатических белков, в том числе и литостатина, с образованием нерастворимых **протеиново-кальциевых ассоциатов**. Таким образом, активация **перекисного** окисления липидов способствует развитию ХПК.

Классификация

(А. Л. Гребенев, 1982)

I. По этиологическому признаку

1. Первичный хронический панкреатит (при первичном развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе).
2. Вторичный хронический панкреатит (развивающийся вторично, на фоне других заболеваний пищеварительной системы).

II. По морфологическому признаку

1. Отечная форма.
2. **Склеротически-атрофическая** форма.
3. Фиброзная (диффузная и **диффузно-узловая**) форма.
4. **Псевдокистозная** форма.
5. **Кальцифицирующая** форма.

III. По особенностям клиники

1. **Полисимптомная** форма (в том числе хронический рецидивирующий панкреатит).
2. Болевая форма.
3. Псевдоопухолевая форма.
4. **Диспептическая** форма.
5. Латентная (длительно бессимптомно протекающая) форма.

В каждом случае указывается *фаза заболевания*: обострение или ремиссия.

IV. По течению заболевания

1. Панкреатит легкой степени тяжести (I стадия заболевания — начальная).
2. Панкреатит **среднетяжелого** течения (II стадия).
3. Панкреатит тяжелой степени (III стадия — терминальная, **калектическая**).

При I стадии признаки нарушения внешне- и внутрисекреторной функции не выявляются.

При II и особенно III стадиях имеются нарушения внешнесекреторной и/или внутрисекреторной функции поджелудочной железы (вторичный сахарный диабет).

В III стадии заболевания наблюдаются упорные «панкреатические» или «**панкреатогенные**» поносы, прогрессирующее истощение, **полигиповитаминозы**.

Марсельско-римская классификация (1988) предусматривает выделение следующих форм хронического панкреатита:

1. Хронический **кальцифицирующий**.
2. Хронический **обструктивный**.
3. Хронический **фиброзно-индуриативный**.
4. Хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы.

Хронический кальцифицирующий панкреатит является наиболее частой формой заболевания, как правило, имеет алкогольную этиологию. Характеризуется неравномерностью поражения и **кальцификацией** паренхимы поджелудочной железы с образованием камней в протоках и их стенозированием, развитием **атрофических** процессов.

Хронический обструктивный панкреатит — как правило, является результатом обструкции главного протока поджелудочной

железы за счет опухоли, стриктуры, папиллярного стеноза. Поражение развивается **дистальнее** места **обструкции** протока. Эпителий протока в месте обструкции железы сохранен. Камни и **кальцификация** железы не отмечаются.

Хронический фиброзно-индуративный панкреатит — редкая форма панкреатита, характеризующаяся фиброзом, **моноклеарной** клеточной инфильтрацией и атрофией **экзокринной** ткани.

Клиническая картина

1. *Болевой синдром* — ведущий признак ХП. Боль появляется достаточно рано. При локализации воспалительного процесса в области головки поджелудочной железы боли ощущаются в **эпигастрии** преимущественно справа, в правом подреберье, **иррадиируют** в область **VI-XI** грудных позвонков. При вовлечении в воспалительный процесс тела поджелудочной железы боли локализуются в эпигастрии, при поражении хвоста — в левом **подреберье**, при этом боль **иррадиирует** влево и вверх от **VI** грудного до **I** поясничного позвонка.

При тотальном поражении поджелудочной железы боль локализуется во всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер.

Чаше всего боли появляются после обильной еды, особенно после жирной, жареной пищи, приема алкоголя, шоколада.

Достаточно часто боли появляются натощак или через 3-4 ч после еды, что требует дифференциальной диагностики с язвенной болезнью **12-перстной** кишки. При голодании боли успокаиваются, поэтому многие больные мало едят и потому худеют.

Существует определенный суточный ритм болей: до обеда боли беспокоят мало, после обеда усиливаются (или появляются, если их не было до этого времени) и достигают наибольшей интенсивности к вечеру.

Боли могут быть давящими, жгучими, сверлящими, значительно более выражены в положении лежа и уменьшаются в положении сидя с наклоном туловища вперед. При выраженном обострении хронического панкреатита и резком болевом синдроме больной принимает вынужденное положение — сидит с согнутыми в коленях ногами, приведенными к животу.

При пальпации живота определяются следующие болезненные зоны и **точки**:

- *зона Шюффара* — между вертикальной линией, проходящей через пупок и биссектрисой угла, образованного вертикальной и горизонтальной линиями, проходящими через пупок. Болезненность в этой зоне наиболее характерна для локализации воспаления в области головки поджелудочной железы;
- *зона Губергрица-Скульского* — аналогична зоне Шюффара, но расположена слева. Болезненность в этой зоне характерна для

локализации воспаления в области тела поджелудочной железы;

- **точка Дежардена** — расположена на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной. Болезненность в этой точке характерна для локализации воспаления в области головки поджелудочной железы;
- **точка Губергрица** — аналогична точке Дежардена, но расположена слева. Болезненность в этой точке наблюдается при воспалении хвоста поджелудочной железы;
- **точка Мейо-Робсона** — расположена на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой реберной дуги. Болезненность в этой точке характерна для воспаления хвоста поджелудочной железы;
- **область реберно-позвоночного угла слева** — при воспалении тела и хвоста поджелудочной железы.

У многих больных определяется положительный *признак Грота* — атрофия поджелудочной жировой клетчатки в области проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку. Может отмечаться симптом «красных капелек» — наличие красных пятнышек на коже живота, груди, спины, а также коричневатая окраска кожи над областью поджелудочной железы.

2. **Диспептический синдром (панкреатическая диспепсия)** — достаточно характерен для ХП, особенно часто он выражен при обострении или тяжелом течении заболевания. Диспептический синдром проявляется повышенным слюноотделением, отрыжкой воздухом или съеденной пищей, тошнотой, рвотой, потерей аппетита, отвращением к жирной пище, вздутием живота.
3. **Похудание** — развивается вследствие ограничений в еде (при голодании боли уменьшаются), а также в связи с нарушением **внешнесекреторной** функции поджелудочной железы и всасывания в кишечнике. Похуданию **способствует** также снижение аппетита. Падение массы тела особенно выражено при тяжелых формах ХП и сопровождается общей слабостью, головокружением.
4. **Панкреатогенные поносы и синдромы недостаточного пищеварения и всасывания** — характерны для тяжелых и длительно существующих форм ХП с выраженным нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Поносы обусловлены нарушениями выделения ферментов поджелудочной железы и кишечного пищеварения. Ненормальный состав химуса раздражает кишечник и вызывает появление поноса (А. Я. Губергриц, 1984). Имеет значение и нарушение секреции **гастроинтестинальных** гормонов. При этом характерно выделение больших количеств зловонного кашицеобразного кала с жирным блеском (**стеаторея**) и кусочками непереваренной пищи.

Основными причинами **стеатореи** являются:

- деструкция **ацинарных** клеток поджелудочной железы и уменьшение синтеза и секреции панкреатической липазы;
- **обтурация протоковой** системы и нарушение поступления панкреатического секрета в **12-перстную** кишку;
- снижение секреции бикарбонатов **протоковыми** клетками железы, уменьшение рН содержимого **12-перстной** кишки и денатурация при этих условиях липазы;
- преципитация желчных кислот в связи с уменьшением рН в 12-перстной кишке.

При тяжелых формах **ХП** развиваются синдромы **мальдигестии** и **мальабсорбции**, что приводит к снижению массы тела, сухости и нарушению кожи, **гиповитаминозам** (в частности, недостатку витаминов А, D, Е, К и других), обезвоживанию, электролитным нарушениям (снижению содержания в крови натрия, калия, хлоридов, кальция), анемии; в кале обнаруживаются жир, крахмал, непереваренные мышечные волокна.

5. **Инкреторная недостаточность** — проявляется сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе (см. гл. «Сахарный диабет»).
6. **Прощупываемая поджелудочная железа**. По данным А. Я. Губергрица (1984) патологически измененная поджелудочная железа прощупывается при **ХП** почти в 50% случаев в виде горизонтального, уплотненного, резко болезненного тяжа, расположенного на 4-5 см выше пупка или на 2-3 см выше большой кривизны желудка. При пальпации поджелудочной железы боль может **иррадиировать** в спину.

Клинические формы

1. **Латентная (безболевая) форма** — наблюдается приблизительно у 5% больных и имеет следующие клинические особенности:
 - боли отсутствуют или слабо выражены;
 - периодически больных беспокоят неинтенсивно выраженные **диспептические** расстройства (тошнота, отрыжка съеденной пищей, снижение аппетита);
 - иногда появляются поносы или кашицеобразный кал;
 - лабораторные исследования выявляют нарушения внешне-или внутрисекреторной функции поджелудочной железы;
 - при систематическом **копрологическом** исследовании выявляются **стеаторея, креаторея, амилорея**.
2. **Хроническая рецидивирующая (болевая) форма** — наблюдается у 55-60% больных и характеризуется периодическими приступами интенсивных болей опоясывающего характера или локализующихся в эпигастрии, левом подреберье. Во время обострения бывает рвота, наблюдаются увеличение и отек **поджелу-**

дочной железы (по данным **УЗИ** и рентгенологического исследования), повышается содержание **α -амилазы** в крови и моче.

3. *Псевдоопухолевая (желтушная) форма* — встречается у 10% **больных**, чаще у мужчин. При этой форме воспалительный процесс локализуется в головке поджелудочной железы, вызывая ее увеличение и **сдавление** общего желчного протока. Основными клиническими признаками являются:
 - желтуха;
 - кожный зуд;
 - боли в **эпигастрии**, больше справа;
 - **диспептические** расстройства (обусловлены **внешнесекреторной** недостаточностью);
 - потемнение мочи;
 - обесцвеченный кал;
 - значительное снижение массы тела;
4. *Хронический панкреатит с постоянным болевым синдромом*. Эта форма характеризуется постоянными болями в верхней половине живота, **иррадиирующими** в спину, снижением аппетита, похуданием, неустойчивым стулом, метеоризмом. Может прощупываться увеличенная уплотненная поджелудочная железа.
5. *Склерозирующая форма хронического панкреатита*. Эта форма характеризуется болями в верхней половине живота, усиливающимися после еды; плохим аппетитом; тошнотой; поносами; похуданием; выраженным нарушением **внешнесекреторной** и инкреторной функций поджелудочной железы. При **УЗИ** определяются выраженное уплотнение и уменьшение размеров поджелудочной железы.

Степени тяжести

Легкое течение характеризуется следующими признаками:

- обострения редкие (1-2 раза в год) и непродолжительные, быстро купируются;
- болевой синдром умеренный;
- вне обострения самочувствие больного удовлетворительное;
- уменьшения массы тела нет;
- функция поджелудочной железы не нарушена;
- **копорологический** анализ нормальный.

Течение средней степени тяжести имеет следующие критерии:

- обострения наблюдаются 3-4 раза в год, протекают с типичным длительным болевым синдромом;
- выявляется панкреатическая **гиперферментемия**;

- определяются умеренное снижение **внешнесекреторной** функции поджелудочной железы и похудание;
- отмечаются **стеаторея, креаторея**, аминорея.

Тяжелое течение хронического панкреатита характеризуется:

- частыми и длительными обострениями с упорным болевым и выраженным диспептическим синдромами;
- **«панкреатогенными»** поносами;
- падением массы тела вплоть до прогрессирующего истощения;
- резкими нарушениями внешнесекреторной функции поджелудочной железы;
- осложнениями (сахарный диабет, псевдокисты и кисты поджелудочной железы, **обтурация** холедоха, частичный стеноз **12-перстной** кишки увеличенной головкой поджелудочной железы, **перипанкреатит** и др.).

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево при обострении.
2. ОАМ: наличие билирубина, отсутствие уробилина при псевдо**туморозном** (желтушном) варианте; повышение **α -амилазы** при обострении, снижение — при **склерозирующей** форме с нарушением внешнесекреторной функции (норма 28–160 **мг/(ч·мл)**).
3. БАК: при обострении — увеличение содержания а-амилазы (норма 16–30 г/чхл), липазы (норма 22–193 Е/л), трипсина (норма 10–60 **мкг/л**), у-глобулинов, **сиаловых** кислот, серому**коида**, билирубина за счет конъюгированной фракции при желтушной форме; глюкозы при нарушении инкреторной функции (**склерозирующая** форма); снижение уровня альбумина при длительном течении склерозирующей формы.
4. Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы:
 - определение ферментов (липазы, а-амилазы, трипсина), бикарбонатной щелочности в дуоденальном содержимом до и после введения в **12-перстную** кишку 30 мл 0.5% раствора соляной кислоты: собирают 6 порций через каждые 10 мин, в норме после введения соляной кислоты в первых двух порциях сока концентрация ферментов снижается, с 3–4 порции повышается, в 6 — достигает исходной или даже превышает ее. При ХП с внешнесекреторной недостаточностью отмечается выраженное снижение ферментов и **бикарбонатной** щелочности во всех порциях. Тест выполняется с использованием **двухканального гастродуоденального** зонда с раздельной аспирацией желудочного и дуоденального **содержимого**;
 - проба Ласуса (Я. С. Циммерман, 1992): исследование мочи на **гипераминоацидурию**. При внешнесекреторной недостаточно-

сти поджелудочной железы нарушается физиологическое соотношение **всасывающихся** в тонкой кишке аминокислот, которое необходимо для их утилизации в печени; вследствие этого аминокислоты не усваиваются и в повышенном количестве выделяются с мочой. Проба выполняется следующим образом — к 30 мл мочи добавляют 30 мл 2% раствора цинка сульфата и через 24 ч при микроскопии мочи обнаруживают в мочевом осадке полиморфные кристаллы черно-серо-багрового или желтоватого цвета;

- **гликоамилаземическая** проба: определение уровня **α -амилазы** в крови до и через 3 ч после нагрузки 50 г глюкозы. Повышение концентрации α -амилазы в крови более, чем на 25% указывает на патологию поджелудочной железы;
 - **прозериновый** тест: определение содержания α -амилазы в моче (норма 28-160 г/ч.л) до введения 1 мл 0.06% раствора **прозерина** и через каждые 0.5 ч в течение двух часов после введения. Уровень α -амилазы мочи после введения прозерина повышается в 1.6—1.8 раза и через 2 ч возвращается к исходному. При хроническом панкреатите легкой и средней степени исходный уровень α -амилазы в норме, после введения прозерина повышается более чем в 2 раза и через 2 ч к норме не возвращается. При обострении рецидивирующей формы исходная концентрация α -амилазы выше нормы, после введения прозерина повышается еще больше и через 2 ч к норме не возвращается. При **склерозирующей** форме исходный уровень α -амилазы ниже нормы и после стимуляции не повышается.
 - **секретин-панкреозимин** тест: определение **бикарбонатной** щелочности и концентрации ферментов **α -амилазы**, липазы и трипсина в **базальном** дуоденальном содержимом, а затем после введения внутривенно последовательно секретина в дозе 1.5 ЕД/кг массы тела (он стимулирует выделение жидкой части панкреатического сока, богатого бикарбонатом; после введения извлекают дуоденальное содержимое в течение 30 мин); и панкреозимина в дозе 1.5 ЕД/кг массы тела (он стимулирует секрецию панкреатических ферментов) и получают дуоденальное содержимое в течение 20 мин. После введения секретина количество бикарбонатов увеличивается в норме по сравнению с **базальным** в 10-11 раз, количество ферментов за 20 мин (дебит) увеличивается после введения **панкреозимина** следующим образом: α -амилазы в 6-9 раз, липазы в 4-5 раз, трипсина в 7-8 раз. В начальной фазе ХП имеет место повышение показателей (гиперсекреторный тип), в дальнейшем, как правило, снижение (**гипосекреторный** тип).
5. Исследование инкреторной функции поджелудочной железы — тест на толерантность к глюкозе: толерантность снижена при

длительном течении заболевания, особенно при **склерозирующем** варианте.

6. **Копроцитогамма:** **мазеподобная** консистенция, **непереваренная** клетчатка, креаторея, стеаторея, амилорея при выраженной **внешнесекреторной** недостаточности.
7. Н. А. **Скуя** и соавт. (1988) предлагают применять в качестве скрининг-теста ХП **йодолиполовый тест**. Он основан на способности липазы расщеплять йодолипид, в результате высвобождается **йодид**, который выделяется с мочой. Тест проводится следующим образом. Больной мочится в 6 часов утра, затем принимает внутрь 5 мл **30%** раствора **йодолипола**, запивая 100 мл воды. Далее собирают 4 порции мочи: через 1, 1.5, 2 и 2.5 ч. Из каждой порции берут 5 мл **мочи**, окисляют ее 1 мл **10%-раствора** серной кислоты, добавляют по 1 мл 2% раствора нитрата натрия и хлороформа, тщательно взбалтывают. Интенсивность и скорость появления красного цвета (свободный йод) в хлороформе служат показателями активности липазы, отмечаются полуколичественно 1-4 плюсами. При нормальной активности панкреатической липазы наблюдаются следующие результаты: 1 порция + или $\pm$; 2 порция ++ или +; 3 порция +++ или ++; 4 порция ++++ или +++.

Недостаточная активность липазы и, следовательно, недостаточная функция поджелудочной железы проявляется значительным снижением интенсивности окраски.

8. **Панкреозиминный тест.** У здоровых людей при стимуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы уровень панкреатических ферментов в сыворотке крови не превышает верхнюю **границу** нормы. При патологии поджелудочной железы создаются условия для избыточного проникновения ферментов в кровь, поэтому усиление ее активности и образование большого количества ферментов вызывают повышение уровня **ферментемии**. На этом основан сывороточный **панкреозиминный тест**. Утром натощак у больного из вены берут 10 мл крови, через ту же иглу вводят **панкреозимин** из расчета 2 **ЕД** на 1 кг массы тела в концентрации 5 ЕД в 1 мл. Скорость введения препарата — 20 мл за 5 мин. После **панкреозимина** сразу начинают вводить секретин из расчета 2 ЕД на 1 кг массы тела с такой же скоростью. Через 1 и 2 ч после стимуляции у больного берут из вены по 10 мл крови. В полученных трех порциях крови определяют **трипсин**, его ингибитор, липазу, амилазу. Повышение уровня ферментемии по сравнению с исходным на 40% считается положительным результатом теста.

Инструментальные данные

1. **Ультразвуковое исследование поджелудочной железы.** Характерными признаками хронического панкреатита являются:

- неоднородность структуры поджелудочной железы с участками повышенной **эхогенности**;
 - **кальциноз** железы и камни панкреатического протока;
 - неравномерно расширенный **вирсунгов** проток;
 - увеличение и уплотнение головки поджелудочной железы при **псевдотуморозной** форме заболевания;
 - неровный контур поджелудочной железы;
 - увеличение/уменьшение размеров поджелудочной железы;
 - диффузное повышение эхогенности поджелудочной железы;
 - ограничение смещения железы при дыхании, ригидность ее при пальпации;
 - болезненность при **эхоскопически** контролируемой пальпации в области проекции железы;
 - отсутствие изменений УЗИ поджелудочной железы на ранних стадиях ХП.
2. *Рентгенологическое исследование (дуоденография в условиях гипотонии)* позволяет обнаружить следующие характерные признаки:
- обызвествление поджелудочной железы на обзорной рентгенограмме (признак хронического **кальцифицирующего** панкреатита);
 - развернутость дуги **12-перстной** кишки или ее **стенозирование** (за счет увеличения головки поджелудочной железы);
 - **вдавнение** на внутренней стенке нисходящей части 12-перстной кишки; признак **Фростберга** — деформация внутреннего контура нисходящей части 12-перстной кишки в виде зеркально отраженной цифры 3; **двухконтурность** задней стенки («симптом кулис»), зазубренность внутреннего контура 12-перстной кишки;
 - увеличение **ретрогастрального** пространства (свидетельствует об увеличении размеров тела поджелудочной железы);
 - рефлюкс контраста в проток поджелудочной железы (дуоденография под компрессией).
3. *Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография* выявляет следующие признаки хронического панкреатита:
- неравномерное расширение вирсунгова протока, его изломанный характер, деформация контура;
 - камни в протоке поджелудочной железы;
 - неоднородность контрастирования сегментов железы;
 - нарушение опорожнения главного протока поджелудочной железы.
4. *Компьютерная и магнитнорезонансная томография поджелудочной железы* выявляют уменьшение **или** увеличение **размеров**, изменения плотности железы, **кальцинаты**, псевдокисты.

5. *Радиоизотопное сканирование поджелудочной железы* с использованием **метионина**, меченого селеном-75 — характерно увеличение или уменьшение ее размеров, диффузное неравномерное накопление изотопа.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. БАК: общий белок и его фракции, билирубин, **трансаминазы**, **альдолаза**, щелочная **фосфатаза**, **γ -глутамилтранспептидаза**, **α -амилаза**, липаза, трипсин, **сиаловые кислоты**, фибрин, серо-**мукоид**, глюкоза.
3. **Копроцитограмма**.
4. Анализ мочи на **α -амилазу**.
5. Определение ферментов (**α -амилазы**, **липазы**, трипсина) и **бикарбонатной** щелочности в дуоденальном соке до и после введения соляной кислоты в **12-перстную** кишку.
6. **Прозериновый** тест.
7. **Дуоденорентгенография** в условиях искусственной гипотонии.
8. Ретроградная **холедохопанкреатография** (при псевдоопухоловой, желтушной форме).
9. УЗИ поджелудочной железы.
10. Радиоизотопное сканирование поджелудочной железы.

Примеры формулировки диагноза

1. Хронический панкреатит, рецидивирующая форма, средней тяжести, фаза обострения, осложненный кистами поджелудочной железы.
2. Хронический панкреатит, болевая форма, средней тяжести, фаза затухающего обострения; инсулинозависимый сахарный диабет средней тяжести.

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Том 1

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин*

Компьютерная верстка: *А. И. Лабусов*

Подготовка издания: *Б. И. Чернин, Ф. И. Плешков*

Обложка *Ф. И. Плешкова*

Подписано в печать 02.02.2000. Формат **84×108/32**.

Бумага офсетная **№1**. Гарнитура Тип Тайме.

Усл.-печ. л. 29,4. Уч.-изд. л. **41,1**.

Тираж **10 000** экз. Заказ 340.

ООО «Медицинская литература». Лицензия ЛР № 065380.

117071, г. **Москва**, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.

При участии издателя **Ф. И. Плешкова**. Лицензия ЛВ № 286.

210035, г. **Витебск-35**, а/я 29.

При участии ООО «МЕДпресс». Лицензия ЛР № 065914.

107078, г. **Москва**, Хоромный туп., д. **4-6**, стр. 8.

Отпечатано с готовых диапозитивов заказчика
в типографии издательства «Белорусский Дом печати».

220013, г. **Минск**, пр. **Ф. Скорины**, 79.